

VERHALTEN VON PLASMAHARNSÄURE SOWIE
RENALER HARNSÄUREAUSSCHIEDUNG UND
OXYPURINAUSSCHIEDUNG UNTER
ISOENERGETISCHER FORMELDIÄT SOWIE NACH
ZULAGE VON ALLOPURINOL BZW.
ALLOPURINOL UND VERSCHIEDENEN PURINEN

Ralph-Detlef Köhn

1986

*Diss
München*

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. N. Zöllner

Verhalten von Plasmaharnsäure sowie renaler Harnsäureaus-
scheidung und Oxypurinausscheidung unter isoenergetischer
Formeldiät sowie nach Zulage von Allopurinol bzw. Allopu-
rinol und verschiedenen Purinen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ralph-Detlef Köhn

aus

Rottach-Egern

1986

II

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Gröbner
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. N. Zöllner
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:
13.2.1986

"Je planmässiger man vorgeht,
desto wirksamer trifft einen der Zufall"

Dürrenmatt

Meinen Eltern
in Achtung und Dankbarkeit,
meiner Braut
in Liebe
gewidmet

Abkürzungen:

AMP	: Adenosin-5'-Monophosphat
GMP	: Guanosin-5'-Monophosphat
IMP	: Inosin-5'-Monophosphat
G-HCL	: Guaninhydrochlorid
HPRT	: Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase
APRT	: Adenin-Phosphoribosyltransferase
PRPP	: 5'-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat

Inhaltsverzeichnis

A. Allgemeiner Teil	Seite
1. Historische Übersicht	1
2. Purinstoffwechsel	
2.1. Purinbiosynthese	3
2.2. Reutilisierung und Abbau	3
2.3. Regulationsmechanismen	4
3. Harnsäure-senkende Maßnahmen (Diät und Medikamente)	
3.1. Purinarme Diät und purinarme Formel- diät	5
3.2. Uricosurica	6
3.3. Allopurinol	
3.3.1. Allopurinol als Xanthinoxydase-Hemmer	7
3.3.2. Allopurinol und die Beeinflussung der endogenen Purinbiosynthese	8
3.3.3. Unterschiedliche Beeinflussung von endogener und exogener Harnsäurebildung	9
B. Eigene Untersuchungen	
4. Problemstellung	11
5. Methodik	
5.1. Versuchspersonen	11
5.2. Diät	11
5.3. Versuchsablauf	12

5.4.	Methoden	Seite
5.4.1.	Harnsäurebestimmung	15
5.4.2.	Renale Oxypurinausscheidung	17
5.4.3.	Renale Gesamtpurinausscheidung	19
6.	Ergebnisse	
6.1.	Plasma-Harnsäure sowie renale Ausscheidung von Harnsäure und Oxypurinen unter purinfreier Formeldiät	20
6.2.	Der Einfluß von Allopurinol auf den Harnsäurestoffwechsel unter purinfreier Formeldiät	21
6.3.	Beeinflussung des Harnsäurestoffwechsels unter purinfreier Formeldiät und Allopurinol durch orale Zufuhr verschiedener Purinderivate	
6.3.1.	Einfluß der Purin-Nukleotide	24
6.3.2.	Einfluß der Purin-Nukleoside	27
6.3.3.	Einfluß der Purin-Basen	30
C. Diskussion		
7.1.	Einfluß einer purinfreien Ernährung	33
7.2.	Einfluß der Allopurinol-Medikation unter purinfreier Formeldiät	35
7.3.	Einfluß der verschiedenen Purinderivate	
7.3.1.	Einfluß der Purin-Nukleotide	37
7.3.2.	Einfluß der Purin-Nukleoside	38
7.3.3.	Einfluß der Purin-Basen	39

	Seite
7.3.4. Einfluß der Substanzgruppen (Adenin-, Guanin-,Hypoxanthin-Verbindungen)	40
D. Zusammenfassung	41
E. Tabellen und Abbildungen	45
F. Literaturverzeichnis	98

A. Allgemeiner Teil

1. Historische Übersicht

Im Jahre 1522 beschrieb Willibald Pirckheimer, als Humanist auch naturwissenschaftlich interessiert und zudem selbst von Gichtanfällen geplagt, in seinem Büchlein "Apologia seu podagrae laus" (29) eine Gerichtsverhandlung, bei der sein Leiden personifiziert als Fräulein Podagra zur Verantwortung gezogen werden soll. Diese weist jedoch alle Schuld von sich, indem sie als Ursache der Erkrankung die Lebensweise der Betroffenen nennt. Die von der Gicht Heimgesuchten "wälzen sich so in Uppigkeiten und allen Vergnügungen, daß sie mich (das Fräulein Podagra) auch gegen meinen Willen und oftmals mit Gewalt in ihre Gesellschaft ziehen ... Denn ich pflege selten, ja wohl nie von selbst, sondern immer genötigt zu ihnen zu kommen." (29). Nun war Pirckheimer keineswegs der erste, der das Krankheitsbild der Gicht beschrieb und Vermutungen über die Disposition äußerte. Wie kaum eine andere Erkrankung beschäftigte die Gicht schon frühzeitig die Menschen in den verschiedensten, entwicklungsgeschichtlich und räumlich getrennten Kulturzonen. So unterschied schon Hippocrates Gelenkserkrankungen, die bevorzugt am Großzehengrundgelenk beginnen, von generalisierten chronischen Entzündungen der Gelenke. Eine Erklärung der Ätiopathogenese begegnet uns in der griechischen Mythologie, die das Podagra als Ergebnis der Verführung von Aphrodite, Göttin der Liebe und des Reizes schlechthin, durch Dionysos, als Gott des Weines Inbegriff von Zügellosigkeit und Ausgelassenheit, beschreibt (31). Bei den Römern verdanken wir u. a. Seneca und Galenus Erkenntnisse über Verlaufsform, Vererbbarkeit, disponierende Faktoren und bevorzugten Befall des männlichen Geschlechts bei der Gicht. Aber auch im Inkareich, in Persien, Ägypten, wo in einer über siebentausend Jahre al-

ten Mumie der älteste harnsäurehaltige Nierenstein gefunden wurde, und in Indien war das "Zipperlein" bekannt (26). Galt die Gicht jahrhundertlang als eine Erkrankung, deren Geschichte zwar so alt wie diejenige der Menschheit selbst ist (26), die aber letztlich doch ein Kavaliere- und Fürstenschicksal war, wurde sie schließlich in der Zeit der Weltkriege als "the forgotten disease" (16) bezeichnet, so hat sie sich heute durch verbesserte Lebens- und Ernährungsbedingungen zu einer typischen Zivilisationskrankheit entwickelt, die alle Schichten der Bevölkerung umfaßt. Basierend auf den Erkenntnissen von Wollaston, der 1797 in Gichtknoten Harnsäure entdeckte (36), und von Garrod, der 1848 und 1853 im Blut von Gichtkranken eine Hyperuricaemie fand (9, 10), wird Gicht heute als klinische Manifestation einer chronisch positiven Harnsäurebilanz aufgefaßt.

2. Purinstoffwechsel

2.1. Purinbiosynthese (siehe Abb. 1)

Die erste spezifische Reaktion der Purinbiosynthese ist die Synthese von 5'-Phosphoribosylamin aus 5'-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat (PRPP) und Glutamin durch die Glutamin-PRPP-Amidotransferase. Über neun weitere Schritte, die z. T. ATP-abhängig sind, entsteht ein Nukleotid, Inosin-5'-Monophosphat (IMP). Dieses stellt die Ausgangssubstanz für die Bildung der weiteren Nukleotide dar. In einer GTP-abhängigen Reaktion entsteht unter dem Einfluß der Adenylosuccinatsynthetase Adenylosuccinat, das unter Abspaltung von Fumarat durch Adenylosuccinase in Adenosin-5'-Monophosphat überführt wird. Adenylsäure (AMP) kann auch durch Adenin und PRPP durch die AMP-Pyrophosphat-Phosphoribosyltransferase gebildet werden. Auf der anderen Seite wird Inosin-5'-Monophosphat durch mischfunktionelle Oxygenasen in Xanthosin-5'-Monophosphat umgewandelt, woraus mit Glutamin als NH_2 -Gruppen-donorator Guanosin-5'-Monophosphat (GMP) entsteht (11, 38).

2.2. Reutilisierung und Abbau (siehe Abb. 2, 3)

Der Abbau der Purinnukleotide verläuft über andere Wege als die Biosynthese. Das Nukleosid Inosin, das aus IMP zusätzlich auch durch die Wirkung der Adenosindesaminase aus Adenosin entsteht, wird durch Nukleotid-Phosphorylase in Hypoxanthin und von dort durch die Xanthinoxidase in Xanthin umgewandelt. Aus Inosin-5'-Monophosphat entstehen andererseits Xanthosin-5'-Monophosphat und Guanosin-5'-Monophosphat und weiter durch die Wirkung der 5'-Nukleotidase und Nukleosid-Phosphorylase Guanin, durch die Wirkung von Guanase Xanthin.

Harnsäure stellt für Primaten, Vögel und einige Reptilien das Endprodukt des Purincyclus dar, da bei ihnen die Harn-

säure-spaltende Uricase verlorengegangen ist. Von den ca. 3 mmol Harnsäure, die täglich als Folge des Purinabbaus beim Menschen entstehen, werden ca. 2 mmol über die Nieren ausgeschieden. Die renale Harnsäureausscheidung ist im wesentlichen von der Plasmakonzentration, die die tubuläre Sekretion steuert, abhängig. Die primäre Gicht kommt durch eine Störung der tubulären Harnsäuresekretion zustande (38).

Neben der Oxydation zu Harnsäure können die beim Abbau entstandenen Purinbasen Hypoxanthin, Guanin und Adenin in einem einzigen Schritt wieder zum Nukleotid aufgebaut werden. Dieser Weg wird durch die Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase bzw. APRT katalysiert. Adenin entsteht beim Menschen nicht beim Abbau von Nukleotiden, sondern stammt aus dem Polyaminstoffwechsel und aus der Nahrung. Die rasche Bildung von AMP aus Adenin verhindert dessen Oxydation zu dem extrem schwerlöslichen, nephrotoxischen 2,8-Dihydroxyadenin.

Somit besteht ein enzymatisches Netzwerk, welches eine Reutilisierung von Adenin, Guanin und Hypoxanthin gewährleistet und durch die Umwandlung von Purinnukleotiden ineinander die Nukleotidbildung unabhängig von der Geschwindigkeit der von den Grundsubstanzen ausgehenden Biosynthese macht (21). Hinzu kommt, daß zum Wiederaufbau von Nukleotiden aus freien Basen wesentlich weniger Energie benötigt wird als zur Nukleotidsynthese auf dem Weg der Neusynthese. Der Wiederverwertungsstoffwechsel stellt somit eine "Energiesparmaßnahme" des Körpers dar (21).

2.3. Regulationsmechanismen

Physiologischerweise gewährleisten mehrere, an verschiedenen Stellen ansetzende Rückkoppelungsmechanismen, daß einer-

seits der auf Nukleinsäureabbau und Inosinsäuresynthese beruhende Aufbau von Purinnukleotiden und auf der anderen Seite der durch irreversible Oxydation von Xanthin zu Harnsäure bedingte Verlust von Purinderivaten im Gleichgewicht stehen. Dabei kommt der geschwindigkeitsbestimmenden Initialreaktion der Purinbiosynthese eine besondere Rolle zu. Eine Konzentrationserhöhung der Mononukleotide IMP, GMP und AMP bewirkt synergistisch eine Rückkoppelungshemmung der PRPP-Amido-transferase (1). Diese additiven Hemmwirkungen sprechen für verschiedene, miteinander in Verbindung stehende Bindungsstellen der Nukleotide am Enzym (14). Das 5'-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat nimmt eine wichtige Stellung in der Nukleotidsynthese ein, da die in vivo vorhandenen Konzentrationen im unteren Bereich der Konzentrations-Aktivitätskurve liegen. Eine Regulation der AMP-Synthese beruht auf dem Verbrauch von Guanosin-5'-Triphosphat, das als Cofaktor zur Bildung der Adenylsäure-Vorstufe Adenylosuccinat benötigt wird. Entsprechendes gilt für das GMP, dessen Synthese aus Xanthosin-5'-Monophosphat in Abhängigkeit von Adenosin-5'-Triphosphat erfolgt. Wir haben gesehen, daß das Angebot an Inosin-, Adenyl- und Guanylsäure eine wichtige regulatorische Wirkung auf die Biosynthese von Purinkörpern ausübt. Da die Konzentration dieser Mononukleotide wiederum von der Aktivität der Reutilisierungsenzyme abhängt, beeinflussen auch die Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase und die Adenin-Phosphoribosyltransferase, welche durch ihre jeweiligen Endprodukte gehemmt werden, den Purincyclus im Sinne eines physiologischen Schutzmechanismus vor Überproduktion (14).

3. Harnsäure-senkende Maßnahmen (Diät und Medikamente)

3.1. Purinarme Diät und purinarme Formeldiät

Man unterscheidet zwischen einer exogenen Uratquote, die aus

den Nahrungspurinen entsteht und einer endogenen Uratquote, die auf körpereigener Purinsynthese beruht. Wird nun die nahrungsbedingte exogene Purinaufnahme eingeschränkt, so verringert sich die Harnsäurebildung und -ausscheidung um diese exogene Rate. Übrig bleibt das Kontingent der endogenen Harnsäure. Da eine Unterernährung ebenso wie eine Überernährung den Purinmetabolismus beeinflusst, ist es notwendig, daß eine Diät, die die endogene Harnsäuresynthese zu messen erlaubt, isoenergetisch ist.

Mit Hilfe einer solchen purinfreien, isoenergetischen Diät lassen sich Serum- und Urinharnsäure bei gesunden jungen Versuchspersonen um ca. 1,5 mg/100 ml bzw. 200 mg/die absenken (22).

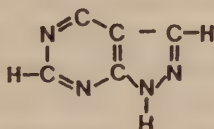
3.2. Uricosurica

Uricosurica erreichen die gewünschte Senkung der Serumharnsäurekonzentration durch eine Steigerung der renalen Harnsäureclearance. Durch den Mechanismus der Hemmung der tubulären Rückresorption von Harnsäure werden die Nieren allerdings verstärkt durch die anfallende Harnsäure belastet, so daß die Gefahr einer Uratnephrolithiasis besteht. Voraussetzung für die Behandlung einer Hyperuricaemie durch Uricosurica sind daher intakte Nierenfunktion, ausreichende Diurese und ein neutraler Harn. Trotz der beschriebenen Einschränkungen haben die Uricosurica auch heute noch einen großen Anteil in der Therapie der Hyperuricaemie, zumal mit dem Benzbromaron, einem Benzofuranderivat, ein Mittel zur Verfügung steht, das im Vergleich zum herkömmlichen Probenecid und Sulfinpyrazon trotz geringerer Dosis einen schnelleren, stärkeren und andauernderen Effekt zeigt (42, 43) und als "die Pille des niereninsuffizienten Gichtpatienten" bezeichnet wurde (26).

3.3. Allopurinol (siehe Abb. 4)

3.3.1. Allopurinol als Xanthinoxidase-Hemmer

Während der Suche nach Tumorhemmstoffen, speziell zur Unterdrückung der durch Xanthinoxidase katalysierten Umwandlung von 6'-Mercaptopurin in 6'-Mercaptoharnsäure, wurden Pyrazolo(3,4-d)-pyrimidine synthetisiert. Dazu gehört als 4'-Hydroxypyrazolo-(3,4-d)-pyrimidin auch das Allopurinol:



Mit einer Summenformel von $C_5H_4N_4O$ und einem Molekulargewicht von 136,11 ist es ein Strukturanalogon des Hypoxanthin, wobei der Pyrazolring an Stelle des Imidazolringes mit Pyrimidin verbunden ist.

Bei Allopurinol-Medikation wurden sowohl eine ausgeprägte Abnahme der Serum-Harnsäurekonzentration als auch der renalen Harnsäureausscheidung beobachtet (13, 32). Zwar konnte schon zuvor mit Substanzen wie Azaserin, einem Isomer des Glutamins, die Harnsäureproduktion eingeschränkt werden, aber dieser Effekt wurde von cytotoxischen Wirkungen begleitet, da die Mittel Einfluß auf die Nukleinsäuresynthese nahmen. Anders dagegen das Allopurinol, dessen Angriffspunkt die Xanthinoxidase ist. Die beim Menschen in Leber, Dünndarm und lactierender Mamma (35) gefundene aerobe Dehydrogenase katalysiert u. a. die Oxydation von Hypoxanthin und Xanthin zu Harnsäure. Der beschriebene hypouricaemisierende Effekt konnte durch eine kompetitive Hemmung der Xanthinoxidase in Folge der Allopurinol-Einwirkung erklärt werden (33, 40). Allopurinol ist aber nicht nur Inhibitor, sondern auch Substrat der Xanthinoxidase und wird von ihr zu Oxypurinol, dem

Hauptmetaboliten des Allopurinols, oxydiert. Allopurinol weist keine Plasmaproteinbindung auf und wird daher rasch metabolisiert. Bei einer Plasma-Halbwertszeit von ca. 40 Minuten werden hauptsächlich Oxypurinol und zu einem kleinen Anteil Allopurinol-Ribonukleosid und Allopurinol-Ribonukleotid gebildet (6, 13).

Durch Allopurinol wird also die Produktion von Harnsäure eingeschränkt, ihre Vorläufer, Hypoxanthin und Xanthin fallen vermehrt an. Der Purinmetabolismus schließt also mit Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure ab, drei Verbindungen mit jeweils eigenen Löslichkeitskonstanten, so daß die Gefahr einer Konkrementbildung durch Ausfällung von Harnsäure erheblich vermindert ist. Somit kann Allopurinol im Unterschied zu den Uricosurica auch bei Niereninsuffizienz verwendet werden. Zudem ist bisher auch keine Enzyminduktion beobachtet worden, so daß auch nach längerer Anwendung Gichtpatienten keine Dosiserhöhung benötigten.

3.3.2. Allopurinol und die Beeinflussung der endogenen Purinbiosynthese

Bei den meisten Patienten fällt auf, daß die Zunahme der renal Ausscheidung von Hypoxanthin und Xanthin die Verminderung der renal Harnsäureelimination nicht quantitativ ersetzt (13, 17, 18). Dieses Purindefizit, d.h. die erniedrigte Gesamtpurinausscheidung unter Allopurinol, beruht zum Teil auf einer Hemmung der Purinbiosynthese. Alle Erklärungsmechanismen beruhen letztlich auf dem γ -5'-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat (PRPP) als Ausgangspunkt der Purin-Biosynthese. Es ist Substrat des für die Purin-Biosynthese geschwindigkeitslimitierenden Enzyms 5'-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat-Amido-transferase, die unter Umwandlung von Glutamin zu Glutamat die Bildung von 5'-Phosphoribosylamin katalysiert.

Wie beschrieben verursacht Allopurinol durch kompetitive Hemmung der Xanthinoxidase eine Ansammlung von Hypoxanthin und Xanthin. Bei Anwesenheit von Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT) wird infolge erhöhter Hypoxanthinkonzentrationen die Bildung von Inosin-5'-Monophosphat gesteigert. Über die Inosinsäure wiederum entstehen Adenosin-5'-Monophosphat und Guanosin-5'-Monophosphat. Diese Mononukleotide sind allosterische Hemmer des Schlüsselenzyms der Purinsynthese, der 5'-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat-Amidotransferase. Sie setzen den physiologischen feedback-Kontrollmechanismus in Gang (13, 17, 18).

Allopurinol wird rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und metabolisiert. Neben Oxypurinol als dem Hauptmetaboliten entstehen zu einem kleinen Prozentsatz auch Allopurinol-Ribonukleosid und Allopurinol-Ribonukleotid. Es konnte gezeigt werden, daß Allopurinol-Ribonukleotid ebenso wie die natürlichen Mononukleotide die PRPP-Amidotransferase hemmt (17, 25).

Die durch Überschuß von Hypoxanthin verursachte vermehrte Bildung von IMP geht einher mit einem gesteigerten Verbrauch des als Substrat dieser Reaktion benötigten PRPP. Gleiches geschieht bei der Umwandlung von Allopurinol in sein Ribonukleotid. Tatsächlich konnte nachgewiesen werden, daß nach oraler Einnahme von Allopurinol die intraerythrocytäre Konzentration von 5'-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat abnimmt. Bei Gabe des Hauptmetaboliten Oxypurinol konnte der Effekt nicht beobachtet werden (8).

3.3.3. Unterschiedliche Beeinflussung von endogener und exogener Harnsäurebildung

Eine weitere Ursache des Purindefizitis könnte nach Zöllner und Gröbner (44) ein Oxypurinverlust über den Darm sein. Während Allopurinol die Harnsäuresynthese aus exogen aufge-

nommenen Purinen nahezu vollständig unterdrückt, wird die endogene Harnsäureproduktion in der gleichen Dosierung nur zu etwa 50 % gehemmt. Es ist denkbar, daß die im Dünndarm-epithel reichlich vorhandene Xanthinoxydase durch das dort angereicherte Allopurinol kompetitiv inhibitiert wird. Die so entstehenden Oxypurine könnten in das Darmlumen zurückdiffundieren und so dem Körper verloren gehen (13).

Insgesamt kann also festgehalten werden:

Grobe stöchiometrische Schätzungen sowie das beobachtete Defizit der Oxypurinausscheidung lassen vermuten, daß der hypouricaemisierende Effekt von Allopurinol nicht nur auf einer kompetitiven Hemmung der Xanthinoxydase beruht. Es wird außerdem eine Einschränkung der Purin-Biosynthese durch gesteigerte Synthese von natürlich vorkommenden Nukleotiden und von Allopurinol-Ribonukleotid sowie erhöhten Verbrauch von PRPP angenommen.

B. Eigene Untersuchungen

4. Problemstellung

Allopurinol hat auf die endogene und exogene Uratquote einen unterschiedlichen Einfluß, was auf eine Hemmung der Purinresorption durch Allopurinol zurückgeführt wird (44).

Es war Aufgabe der vorliegenden Arbeit, die oben genannte Untersuchung von Zöllner und Gröbner, die mit RNS als Purinzulage durchgeführt worden war, zu ergänzen, zu erweitern und die Wirkungen einzelner Purinverbindungen auf den Harnsäure- und Oxypurinstoffwechsel zu untersuchen.

5. Methodik

5.1. Versuchspersonen

Der Versuch wurde mit 10 freiwilligen, gesunden Versuchspersonen, fünf weiblichen und fünf männlichen, mit einem Durchschnittsalter von 22,1 (19-28) Jahren durchgeführt (siehe Tab. 1). Zu Beginn wurden bei allen Teilnehmern folgende Parameter bestimmt: Hb, Leucocyten, Kreatinin, Harnstoff-N, Harnsäure, Gesamteiweiß, Elektrophorese, Kalium, Natrium, Calcium, alkalische Phosphatase, GPT, GOT im Serum. Alle Werte lagen im Normbereich.

5.2. Diät

Während des gesamten Versuchsablaufes erhielten die Versuchspersonen eine isoenergetische purinfreie Formeldiät. Um den Kalorienbedarf pro Versuchsperson zu erhalten, wurde zunächst aus dem Nomogramm nach Du Bois (3) die Körperober-

fläche auf der Basis von Gewicht in kg und Körpergröße in cm entnommen. Die Körperoberfläche erlaubte zusammen mit Lebensalter und Geschlecht die Berechnung des Grundumsatzes in kcal (37), aus dem nach Zöllner (37) durch Multiplikation mit dem Faktor 1,6 der Arbeitumsatz für eine mittelschwere Büroarbeit gewonnen wurde. Die Diät selbst bestand zu 55 % aus Kohlenhydraten, zu 30 % aus Fett (marktübliches Speiseöl) und zu 15 % aus Eiweiß (Magermilchsprühpulver). Diese Komponenten wurden unter Berücksichtigung des Kalorienbedarfs mit Wasser vermischt und in Trinktüten zu 500 g, entsprechend ungefähr 620 kcal, abgefüllt. Zusätzlich zu dieser Diät durften lediglich reines Mineralwasser, decaffeinierter Kaffee und Pfefferminztee getrunken werden, wobei als Gesamtmenge des 24-Stunden-Sammel-Urins mindestens 1500 ml angestrebt wurden. Jeden zweiten Tag erhielten die Versuchsteilnehmer zusätzlich ein Multivitaminpräparat.

5.3. Versuchsablauf

Der Versuch wurde in drei Perioden zu 6 und 7 und 7 Tagen unterteilt (siehe Abb. 5).

Während der ersten Versuchsperiode, die den ersten bis sechsten Versuchstag umfaßte, erhielten die Versuchspersonen lediglich die isoenergetische purinfreie Formeldiät.

In Phase 2, vom siebten bis dreizehnten Versuchstag, wurde zusätzlich morgens Allopurinol mit dem Frühstück in einer Dosis von $5 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche eingenommen. Die Allopurinol-Dosen wurden geringfügig gerundet und aus Portionen zu 25,75 und 300 mg zusammengestellt.

In der dritten Versuchsphase ab dem vierzehnten Versuchstag erfolgte zusätzlich zur purinfreien Diät und Allopurinoleinnahme die orale Applikation der Purinderivate. Die Dosierung betrug hier $7,5 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche. Am 14. und 15. Versuchstag wurden die Purinderivate mittags, ab dem 16. Ver-

suchstag morgens unmittelbar mit dem Beginn der neuen 24-Stunden-Sammelurinmenge eingenommen (siehe Abb. 5, 6; Tab. 1).

Ab dem 10. Versuchstag schied Versuchsperson 9 wegen eines unfallbedingten Krankenhausaufenthaltes aus. Bei der als Ersatz eingesprungenen Versuchsperson 10 mußte die Versuchsanordnung geändert werden: Nach einer ersten, insgesamt 7 Tage dauernden Periode, in der von Beginn an gleichzeitig Allopurinol und die purinfreie Diät gegeben wurden, erfolgte für zwei Tage eine Belastung mit Guanin und danach für 6 Tage mit Guaninhydrochlorid.

Bei Versuchsperson 1 und 7 traten unter Purinzulage ein Flankenschmerz auf, der möglicherweise auf eine Kristallbildung in Nieren und/oder Harnwegen zurückzuführen war. Sie erhielten deshalb ab dem 18. Versuchstag nur noch zwei Drittel der Purinzulage und zusätzlich Uralyt-U^R zur Neutralisierung des Urins.

Versuchsperson 3 begann als Ersatz für eine wegen Verdachts auf Allopurinol-Allergie ausgefallene Teilnehmerin erst ab dem 3. Versuchstag, konnte jedoch dem zeitlichen Versuchsablauf der anderen Probanden zugeordnet werden, da der Abfall der Harnsäurewerte in Phase 1 keinen Unterschied zu den anderen Versuchspersonen erkennen ließ. Wegen sehr schlechter Venen mußte bei ihr auf eine Bestimmung der Plasma-Harnsäurekonzentration verzichtet werden.

Da Fasten durch die entstehende Ketose mit Verminderung der renalen Harnsäure-Clearance zu einem Anstieg des Harnsäurespiegels im Serum führt (2, 28) und auch eine Gewichtsabnahme mit Veränderungen des Harnsäurestoffwechsels einhergeht, wurde täglich das Gewicht der Versuchspersonen überprüft.

Alkoholgenuß und körperliche Anstrengungen waren strengstens untersagt, da die begleitende Hyperlactacidaemie sowie die Erhöhung des β -Hydroxybutyratspiegels eine Hyperuricaemie verursachen. Pharmaka durften nicht eingenommen werden.

Die Blutentnahme an den jeweils nüchternen, liegenden Versuchspersonen erfolgte am Morgen jeden zweiten Tages. Zusätzlich wurde zu Versuchsbeginn am ersten Versuchstag Nüchtern-Blut abgenommen, um einen Ausgangswert zu erhalten. Es wurden jeweils ca. 10 ml Heparin-Blut aus einer Armvene abgenommen und bei 4°C 20 Minuten zentrifugiert. Plasma und die zweimal mit kalter NaCl gewaschenen Erythrocyten wurden bei -20°C eingefroren. Zusätzlich wurde am ersten Tag der Allopurinol-Medikation (7. Versuchstag) und nach der ersten morgendlichen Purinbelastung (16. Versuchstag) zwischen 40 und 105 Minuten sowie 5 und 9 Stunden nach Einnahme der Substanzen die Plasma-Harnsäure untersucht.

Mit Ausnahme des 14. Versuchstages, dem Tag der ersten Purinzulage, die mittags erfolgte, wurde während des gesamten Versuchs täglich der 24-Stunden-Urin in 1 l-Plastikflaschen gesammelt. Dies erfolgte auch einen Tag vor Versuchsbeginn, um die Ausgangswerte im Urin zu erhalten. Zur Verhinderung des bakteriellen Abbaus der Harnsäure wurden pro Flasche 3-5 ml Toluol zugesetzt. Der Urin wurde kräftig gemischt, um eine gleichmäßige Verteilung der Harnsäure zu garantieren und evtl. entstandene Harnsäurekristalle wieder zu lösen. Nachdem an einem Meßzylinder die Urinmenge abgelesen worden war, wurde ein Aliquot abgefüllt und für spätere Untersuchungen bei -20°C eingefroren. Analog zu den Blutentnahmen wurde am Tag der ersten Allopurinol-Einnahme und am Tag der ersten morgendlichen Applikation von Purinderivaten der Sammelurin in mehrere Portionen fraktioniert. Die Zeiträume waren 0-5 h, 5-9 h, 9-13 h und 13-24 h nach Einnahme der Substanzen (siehe Abb. 6).

5.4. Methoden

5.4.1. Harnsäurebestimmung

Die Harnsäurekonzentration im Plasma wurde enzymatisch nach der von Zöllner (39) modifizierten Methode von Praetorius und Poulsen (30) gemessen.

Prinzip der Methode:



Die mit der Reaktion verbundene Extinktionsabnahme der für Harnsäure charakteristischen Absorptionsbande bei 293 nm verhält sich direkt proportional zur Harnsäurekonzentration, da Allantoin bei 293 nm keine Absorption zeigt.

Lösungen:

- Glycinpuffer-Stammlösung, 2/3 molar, pH 9,3
- Glycinpuffer-Gebrauchslösung: 1:10 Verdünnung der Stammlösung mit Aqua bidest
- Uricase-Gebrauchslösung: Auflösung einer Ampulle Uricase (Trockensubstanz) in 125 ml Glycinpuffer-Gebrauchslösung. Die Uricase-Gebrauchslösung war nach einer Wartezeit von 30 Minuten für die Bestimmung verwendbar.

Ansätze:

Zur Messung der Uricase-Eigenextinktion (E_E):

- 2,0 ml Glycinpuffer-Gebrauchslösung + 1,0 ml Uricase-Gebrauchslösung
gegen
- 3,0 ml Glycinpuffer-Gebrauchslösung

Zur Messung des Extinktionsabfalls (E_{Hs}):

- 2,0 ml Probe + 1,0 ml Glycinpuffer-Gebrauchslösung
gegen
- 2,0 ml Probe + 1,0 ml Uricase-Gebrauchslösung

Zur Messung wurden Plasma 1:25, Urin 1:125 mit Glycinpuffer verdünnt. Alle Ergebnisse wurden nach einer Reaktionszeit von 30 Minuten als Dreifachbestimmung am Spektralphotometer mit Quarzküvetten von 10 mm Schichtdicke ermittelt. Stichprobenhaft wurden nach 10 Minuten zum Nachweis einer konstanten Extinktion und damit einer abgeschlossenen Uricasereaktion einige Messungen wiederholt. Zusätzlich wurden einmal sämtliche Werte einer Versuchsperson einen Tag später erneut untersucht.

Berechnung:

Ausgehend vom Lambert-Beer'schen Gesetz $E = e \cdot c \cdot d$ berechnet sich die Harnsäurekonzentration nach der Formel:

$$c_{Hs} = \frac{E_F + E_{Hs}}{e \cdot d}$$

c_{Hs} : Harnsäurekonzentration ($\mu\text{g/ml}$)

E_F : Eigenextinktion der Uricase

E_{Hs} : Extinktionsabfall in der Serumverdünnung

Die Harnsäurekonzentration ist der Summe $E_F + E_{Hs}$ proportional, da nur einem Ansatz Uricase zugegeben ist, was in der photometrischen Ablesung der Plasmaverdünnung vor Uricasewirkung gegen die Plasmaverdünnung nach Uricasewirkung nicht berücksichtigt wird.

e : Extinktionskoeffizient der Harnsäure ($0,075 \mu\text{g}$)

d : Küvettschichtdicke (1 cm)

Unter Berücksichtigung der Verdünnung und der Umrechnung auf mg/100 ml berechnet sich die Harnsäurekonzentration im Plasma (40):

Plasma:

$$c_{\text{Hs}} = \frac{(E_{\text{F}} + E_{\text{Hs}}) \times 3 \times 25 \times 100}{0,075 \times 2 \times 1000} \quad (\text{mg}/100 \text{ ml})$$

$$c_{\text{Hs}} = (E_{\text{F}} + E_{\text{Hs}}) \times 50 \quad (\text{mg}/100 \text{ ml})$$

Urin:

$$c_{\text{Hs}} = (E_{\text{F}} + E_{\text{Hs}}) \times 250 \quad (\text{mg}/100 \text{ ml})$$

5.4.2. Renale Oxypurinausscheidung

Die Bestimmung der beiden renal ausgeschiedenen Oxypurine Hypoxanthin und Xanthin erfolgte in einem Arbeitsgang. Dabei wurden die auch physiologisch vorhandenen Abbauschritte im Purincyclus verwendet:



Die Harnsäure wird wie oben beschrieben mit Hilfe von Uricase zu Allantoin abgebaut. In einem ersten Ansatz wird die ursprünglich vorhandene Harnsäure durch Uricase in Allantoin umgewandelt. Diese praeformierte Harnsäure wird entsprechend der Plasma-Harnsäure bei 293 nm gemessen. In einem zweiten Ansatz werden durch Zugabe von Xanthinoxidase zunächst Hypoxanthin und Xanthin zu Harnsäure oxydiert, die wiederum durch Uricase zu Allantoin abgebaut wird. Da sowohl die praeformierte als auch die aus Hypoxanthin und Xanthin entstandene Harnsäure gemessen werden, ergibt die Differenz beider Ansätze die renale Oxypurinausscheidung, gemessen als renale Elimination an Harnsäure. Diese ursprünglich von Klinenberg et al.

(19) beschriebene Methode wurde geringfügig modifiziert, die eingesetzten Volumina der Harnsäuremethode von Zöllner (39) angepaßt, um die Berechnung zu vereinfachen.

Lösungen:

- Katalase (aus Rinderleber): zur Verhinderung des oxydativen Abbaus der Harnsäure im Reaktionsgemisch
- Xanthinoxydase aus Kuhmilch
- Xanthinoxydase-Gemisch im Ansatz: 400 μ l Xanthinoxydase
+200 μ l Katalase
+19,4 ml Glycinpuffer
- Glycinpuffer und Uricase werden wie unter 5.4.2. beschrieben verwendet.

Ansätze:

Messung der Uricase-Eigenextinktion (E_F) wie unter 5.4.1. beschrieben.

Messung der praeformierten Harnsäure:

1,0 ml Probe		1,0 ml Urin-Verdünnung
2,0 ml Glycinpuffer-	gegen	1,0 ml Uricase-Gebrauchslösung
Gebrauchslösung		1,0 ml Glycinpuffer

Messung von praeformierter und neugebildeter Harnsäure:

1,0 ml Urin-Verdünnung		1,0 ml Urin-Verdünnung
1,0 ml Xanthinoxydase-		1,0 ml Xanthinoxydasegemisch
gemisch	gegen	
1,0 ml Glycinpuffer-		1,0 ml Uricase-Gebrauchslösung
Gebrauchslösung		

Die Eigenextinktion des Xanthinoxydasegemisches braucht nicht bestimmt zu werden, da dieses in beiden Küvetten enthalten ist, die Extinktionen sich somit gegenseitig aufheben.

Berechnung:

Entsprechend der unter 5.4.1. abgeleiteten Formel für die Harnsäurekonzentration lassen sich sowohl die praeformierte als auch die Summe aus praeformierter und neuentstandener Harnsäure (bei Urinverdünnung 1:125) nach der Formel

$$c = \frac{(E_F + E_{Hs}) \times 3 \times 125 \times 100}{25 \times 1} \quad (\text{mg}/100 \text{ ml})$$

berechnen.

Durch Substraktion der praeformierten von der Gesamtharnsäure erhält man:

$$c_{\text{Oxyp.}} (\text{mg}/100\text{ml}) = \frac{(E_F + E_{Hs})_{\text{ges.}} - (E_F + E_{Hs})_{\text{prae.}} \times 3 \times 125 \times 100}{0,075 \times 1 \times 1000}$$
$$= ((E_F + E_{Hs})_{\text{ges.}} - (E_F + E_{Hs})_{\text{prae.}}) \times 500$$

Zur Berechnung der Tagesausscheidung wird die Konzentration mit dem Volumen (in ml) multipliziert und durch 100 dividiert.

5.4.3. Renale Gesamtpurinausscheidung

Die renale Gesamtpurinausscheidung ergibt sich aus der Summe der renalen Harnsäureelimination und der renalen Oxypurinausscheidung, die jeweils bestimmt werden nach den unter 5.4.1. und 5.4.2. aufgezeigten Verfahren.

6. Ergebnisse

6.1. Plasma-Harnsäure sowie renale Ausscheidung von Harnsäure und Oxypurinen unter purinfreier Formeldiät

Der Ausgangswert der Plasma-Harnsäure (Tab. 2) lag zu Versuchsbeginn bei durchschnittlich 5,0 mg/100 ml. Den mit 6,5 mg/100 ml höchsten Wert hatte eine männliche, den mit 3,2 mg/100 ml niedrigsten Wert eine weibliche Versuchsperson. Insgesamt begannen die männlichen Versuchspersonen den Versuch mit einer durchschnittlichen Harnsäurekonzentration von 5,6 mg/100 ml, die weiblichen Versuchsteilnehmer mit durchschnittlich 4,0 mg/100 ml.

Nach sechstägiger purinfreier Diät sank der Plasma-Harnsäurespiegel um 18 % auf durchschnittlich 4,1 mg/100 ml. Während bei den männlichen Versuchspersonen mit 4,7 mg/100 ml ein im Vergleich zur Ausgangssituation um 0,9 mg/100 ml erniedrigter Harnsäurewert gemessen wurde, erreichten die weiblichen Teilnehmer eine neue Harnsäurekonzentration von durchschnittlich 3,2 mg/100 ml, entsprechend einer Abnahme von rund 0,8 mg/100 ml. Die stärkste Senkung der Plasma-Harnsäurekonzentration erfolgte bei allen Versuchspersonen zu Beginn der purinfreien Ernährung, in dem Zeitraum von Versuchsstart bis zur nüchtern Blutentnahme am 2. Tag.

Im Durchschnitt war sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Versuchspersonen nach 4 und 6 Tagen bereits ein steady state - in den Abbildungen als PI (= Periode I) bezeichnet - erreicht.

Die renale Harnsäureausscheidung (Tab. 3) betrug vor Versuchsbeginn durchschnittlich 431 mg/die, bei Berücksichtigung von Versuchsperson 3 (siehe 5.3.) 421 mg/die. Ähnlich der Plasma-Harnsäure entfiel auch hier der höchste Betrag mit 503 mg/die auf eine männliche Versuchsperson, während

die geringste renale Harnsäureausscheidung mit 331 mg/die bei einer weiblichen Versuchsteilnehmerin ermittelt wurde.

Unter der sechstägigen purinfreien Formeldiät sank die renale Harnsäureelimination um 22 % auf durchschnittlich 338 mg/die (Mittelwert von Versuchstag 5 und 6). Die Harnsäureausscheidung verringerte sich bei den männlichen Versuchspersonen von anfänglich 432 auf 348 mg/die, bei den weiblichen Versuchspersonen von 406 (unter Berücksichtigung von Versuchsperson 3) auf den Endwert von 325 mg/die. Einen Tag nach Beginn der purinfreien Diät war die Harnsäureelimination bereits um 10 % auf durchschnittlich 389 mg/die zurückgegangen.

Die mittlere Oxypurinausscheidung im Urin, gemessen als mg Harnsäure/die (Tab. 4), betrug am Tag 6 durchschnittlich 30 mg/die. Wenn auch im Durchschnitt der Ausgangswert mit 14 mg/die die Hälfte der Oxypurinelimination am Ende der purinfreien Diät-Applikation ausmacht, so läßt sich doch keine signifikante Änderung feststellen, da die Schwankungsbreite sowohl intra- als auch interindividuell sehr groß ist.

6.2. Der Einfluß von Allopurinol auf den Harnsäurestoffwechsel unter purinfreier Formeldiät

Nach Gabe von 5 mmol Allopurinol/1,73 m² Körperoberfläche (Tagesdosis zwischen 600 und 800, durchschnittlich 710 mg) kam es zu einer deutlichen Senkung des Plasma-Harnsäurespiegels (Tab. 5, Abb. 7, 8-16).

40 bis 105 Minuten nach oraler Applikation der ersten Allopurinol-Dosis am Tag 7 wurde ein Harnsäurewert von 3,4 mg/100 ml gemessen. Im Vergleich zum Ausgangswert von 4,1 mg/100 ml (Endwert Periode I) entspricht dies einer Reduktion

von 17 %. Neun Stunden nach Medikation wurde mit 2,8 mg/100 ml ein Wert gemessen, der 46 % unter dem Ausgangswert der Versuchsphase I lag.

Betrachtet man die gesamte Phase der Allopurinol-Applikation, so fällt auf, daß die Versuchsperson mit dem höchsten Ausgangswert der Plasma-Harnsäure den stärksten hypouricaemisierenden Effekt aufweist. Insgesamt erreichte Allopurinol im Durchschnitt bereits am dritten Tag seiner Medikation 86 % seiner nach sieben Tagen beobachteten harnsäuresenkenden Wirkung.

Betrug am Ende der alleinigen Diät-Periode am Tag 6 die Differenz zwischen dem höchsten und niedrigsten Plasma-Harnsäurewert 3,6 mg/100 ml, so nivelliert sich dieser Unterschied bei Schluß der Allopurinol-Periode am Tag 13 auf 1,0 mg/100 ml. Dies ist auch bei einer Aufschlüsselung der Ergebnisse nach Geschlechtern zu beobachten. Wiesen die männlichen Versuchsteilnehmer am Ende der Versuchsperiode I einen um 32 % (1,5 mg/100 ml) höheren Harnsäurewert als die weiblichen Versuchsteilnehmer auf, so schrumpfte am Ende der Allopurinol-Periode die Geschlechtsdifferenz der Harnsäurespiegel auf 0,2 mg/100 ml, entsprechend 11 %.

Die nach sechstägiger purinfreier Ernährung ermittelte durchschnittliche Plasma-Harnsäurekonzentration von 4,1 mg/100 ml nahm als Folge der siebentägigen Allopurinol-Medikation auf durchschnittlich 1,7 mg/100 ml ab. Dies entspricht einer Reduktion um 59 %. Dabei erfolgte bei den männlichen Versuchspersonen eine Senkung des Harnsäurewertes von 4,7 mg/100 ml auf 1,8 mg/100 ml, entsprechend 62 %, während die weiblichen Versuchsteilnehmer von 3,2 mg/100 ml auf 1,6 mg/100 ml, also um 50 % abfielen.

Um den Verlauf der renalen Harnsäureausscheidung auswerten zu können (Tab. 6, Abb. 7, 8-16), wurde der durchschnittliche Endwert der purinfreien Periode neu berechnet, da die

Versuchsperson 9 das steady state der Allopurinol-Phase nicht erreichte. Der Ausgangswert der Vorperiode betrug für 8 Versuchspersonen 343 mg/die.

Am Tag 7, dem ersten Tag der Allopurinol-Applikation wurden mit 149 mg/die bereits nach 9 Stunden 50 % der an diesem Tag insgesamt renal ausgeschiedenen Harnsäuremenge (297 mg/die) eliminiert. Nach 13 Stunden waren über 2/3 der an diesem Tag insgesamt ausgeschiedenen Harnsäure renal eliminiert. Die insgesamt stärkste Reduzierung erfolgte am zweiten Tag der Allopurinol-Einnahme, nämlich um 30 %, von 297 mg/die auf 209 mg/die. Ansonsten nahm die Harnsäureausscheidung an den nachfolgenden Tagen relativ gleichmäßig um einen Durchschnittsbetrag von 10 %/die ab.

Insgesamt wurde durch Allopurinol-Applikation die renale Harnsäureausscheidung auf ein aus den Werten der Tage 12 und 13 errechnetes steady state von durchschnittlich 139 mg/die reduziert. Dies entspricht einer Verminderung um 206 mg/die oder 60 %.

Unter der Allopurinol-Medikation kam es zu einem Anstieg der renalen Oxypurinausscheidung (Tab. 7, Abb. 7, 8-16). In den ersten Stunden (0 h-5 h) nach Beginn der Allopurinol-Gabe wurde mit rund 31 mg/die die stärkste Oxypurinelimination beobachtet. Analog zur Harnsäureausscheidung wurden auch die Oxypurine überwiegend, nämlich zu 61 %, in den ersten 9 Stunden nach Medikamenteneinnahme ausgeschieden.

Das aus den Tagen 12 und 13 berechnete steady state für die renale Oxypurinausscheidung am Ende der Periode II beträgt 123 mg/die.

Betrug die Gesamtpurinausscheidung (Tab. 8, Abb. 7, 8-16) am Ende der Versuchsperiode I durchschnittlich 372 mg/die, so wurden als Durchschnittswert am Ende der Allopurinol-

Applikation in Periode II 262 mg/die gemessen. Die Gesamtpurinausscheidung wurde also unter sonst gleichen Bedingungen durch Allopurinol um 30 % reduziert. Die stärkste Abnahme der Gesamtpurinausscheidung erfolgte von Tag 7 auf Tag 8, während am ersten Tag der Allopurinol-Einnahme keine Änderung auftrat. Ab Tag 9 verminderte sich die renale Elimination der Gesamtpurine nur noch geringfügig, so daß man bei täglichen Differenzen von weniger als 5 % schon ab Tag 10 von einem steady state sprechen kann.

6.3. Beeinflussung des Harnsäurestoffwechsels unter purinfreier Formeldiät und Allopurinol durch orale Zufuhr verschiedener Purinverbindungen

Unter oraler Applikation bestimmter Purinderivate wurde eine unterschiedliche Reaktion von Plasma-Harnsäurekonzentration, renaler Harnsäure-, Oxypurin- und Gesamtpurinausscheidung beobachtet.

6.3.1. Einfluß der Purin-Nucleotide

Nach Gabe von Guanosin-5'-Monophosphat (Versuchsperson 7, Tab. 9, Abb. 23) stieg der Plasma-Harnsäurewert von 1,4 mg/100 ml auf 2,2 mg/100 ml. Dies entspricht einer Zunahme von 57 %. Dabei muß berücksichtigt werden, daß ab dem 18. Versuchstag, d. h. am 5. Tag nach Beginn der Purin-Applikation, eine Reduktion der Purinzulage auf 2/3 der Anfangsdosis notwendig geworden war (siehe 5.3.). Geht man also von dem unter voller Dosis erreichten Wert von 2,4 mg/100 ml aus, kann man sogar eine 79 %ige Steigerung der Harnsäurekonzentration nach Belastung mit Guanosin-5'-Monophosphat postulieren. Insgesamt wurde der höchste Harnsäurespiegel im Plasma 5 Stunden nach der ersten morgendlichen Purinbelastung gemessen.

Ebenfalls eine Zunahme der Harnsäurekonzentration wurde unter Zufuhr von Inosin-5'-Monophosphat (Versuchsperson 5, Tab. 9, Abb. 21) beobachtet. Von 1,3 mg/100 ml als Endwert der Periode II nahm die Harnsäurekonzentration um 35 % auf 1,8 mg/100 ml, dem Mittelwert der letzten beiden Tage der Versuchsphase III, zu. Dabei fiel auf, daß nach Gabe von Inosinsäure die Harnsäurekonzentration zunächst rasch anstieg, im weiteren Versuchsablauf aber trotz fortgeführter Purinbelastung konstant blieb, teilweise sogar mit gering abfallender Tendenz der Werte. Sechzig Minuten nach morgendlicher IMP-Belastung war keine Konzentrationsänderung gegenüber dem Ergebnis vom Vortag nachzuweisen.

Eine weitgehend konstante Plasma-Harnsäurekonzentration wurde bei Versuchsperson 2 (Tab. 9, Abb. 18) beobachtet, die Adenosin-5'-Monophosphat erhielt. Anfangs wurde jedoch eine Abnahme des Harnsäurespiegels registriert, wobei die Harnsäurekonzentration sogar unter den Mittelwert aus der Vorperiode fiel und mit 1,7 mg/100 ml fünf Stunden nach Beginn der ersten morgendlichen Purineinnahme den niedrigsten Wert erreichte. Die Belastung mit AMP bewirkte also innerhalb weniger Tage einen deutlichen Abfall der Plasma-Harnsäurekonzentration, der durch ein nachfolgendes Ansteigen wieder ausgeglichen wurde.

Zur Berechnung der Wirkung der Purinzufuhr auf die renale Harnsäureausscheidung wurde der Mittelwert aus den Ergebnissen der letzten beiden Versuchstage berechnet und mit den Durchschnittswerten am Ende der vorausgegangenen Periode verglichen.

Unter Guanosin-5'-Monophosphat (Versuchsperson 7, Tab. 10, Abb. 23) sank die Harnsäureausscheidung von 154 mg/die am Ende der Versuchsperiode II um 23 % auf 118 mg/die am Ende der III. Periode. Berücksichtigt man jedoch die Ergebnisse der Versuchstage 17 und 18 als das unter voller GMP-Dosis

erreichte steady state, so ist eine im Vergleich zur Vorperiode um 79 mg vermehrte Harnsäureausscheidung zu verzeichnen.

Eine annähernd konstante renale Harnsäureausscheidung wurde nach Gabe von Inosin-5'-Monophosphat (Versuchsperson 5, Tab. 10, Abb. 21) registriert. Während des ersten Tages erfolgte jedoch eine Zunahme um 112 %, von 87 mg/die als Endwert der Periode II auf 186 mg/die. Diese hohe Harnsäureelimination blieb bis zum 18. Versuchstag (5. Tag der Purinbelastung) bestehen, bis sie dann rasch innerhalb zweier Tage auf einen Mittelwert von 87 mg/die sank, was dem Ergebnis der Periode unter Diät und Allopurinol-Belastung entspricht.

Nach Gabe von Adenosin-5'-Monophosphat (Versuchsperson 2, Tab. 10, Abb. 18) wurde eine Abnahme der renalen Harnsäureausscheidung beobachtet, wobei bereits nach einem Tag die Ausscheidung annähernd auf den am Ende der Versuchsperiode erreichten Durchschnittswert gesenkt wurde. Insgesamt verringerte sich die ausgeschiedene Harnsäuremenge um 20 % von 180 mg/die auf 143 mg/die.

Die renale Oxypurinausscheidung nahm bei allen Versuchspersonen unter der Belastung mit Purinderivaten zu.

Unter Guanosin-5'-Monophosphat (Versuchsperson 7, Tab. 11, Abb. 23) stiegen die Werte um 235 % auf 568 mg/die an. Bereits am 15. Versuchstag wurde eine Oxypurinausscheidung gemessen, die nur um 18 mg/die niedriger lag als der Durchschnittswert am Ende der Versuchsphase.

Unter Inosin-5'-Monophosphat (Versuchsperson 5, Tab. 11, Abb. 21) nahm die Oxypurinausscheidung um 262 % zu. Das neue steady state betrug 584 mg/die.

Auch unter Belastung mit Adenosin-5'-Monophosphat (Versuchs-

person 2, Tab. 11, Abb. 18) stieg die Oxypurinausscheidung an. Im Vergleich zur Vorperiode wurde mit 459 mg/die ein um 346 % höherer Wert gemessen. Die stärkste Zunahme wird bereits einen Tag nach Beginn der Purin-Applikation beobachtet.

Durch die Zuführung von Purinderivaten nahm die renale Gesamtpurinausscheidung, also die Summe aus Harnsäure und Oxypurinen, bei allen Versuchspersonen zu.

Unter der Einnahme von GMP (Versuchsperson 7, Tab. 12, Abb. 23) war eine ähnliche Zuwachsrates wie bei der Applikation von AMP (Versuchsperson 2, Tab. 12, Abb. 18) zu verzeichnen. Ausgehend von dem Mittelwert der Periode II in Höhe von 283 mg/die für AMP-Belastung wurde am Ende der Purinzulage ein neuer Wert von 602 mg/die, entsprechend einer Steigerung von 113 %, erreicht. Eine mit 112 % identische Zuwachsrates erfolgte unter GMP-Einfluß, wo die Gesamtpurinausscheidung von 324 auf 687 mg/die kletterte.

Unter IMP (Versuchsperson 5, Tab. 12, Abb. 21) war eine Steigerung um 171 %, gleichbedeutend einer Zunahme von 248 auf 671 mg/die zu verzeichnen.

6.3.2. Einfluß der Purin-Nucleoside

Die achttägige Einnahme von Guanosin bei Versuchsperson 1 (Tab. 9, Abb. 17) rief eine Erhöhung der Plasma-Harnsäurekonzentration von 1,7 mg/100 ml auf 2,8 mg/100 ml hervor, was einer Zunahme um 65 % entspricht. Am 3. Tag der Purinzulage, also am 16. Versuchstag, wurde mit 3,3 mg/100 ml der höchste Wert registriert, bevor ab dem 5. Tag der Purin-Applikation der Harnsäurespiegel relativ konstant bei durchschnittlich 2,8 mg/100 ml lag.

Eine konstante Plasma-Harnsäurekonzentration wurde bei Gabe von Adenosin (Versuchsperson 6, Tab. 9, Abb. 22) beobachtet. Nachdem die an zwei Tagen mittäglich erfolgte Adenosin-Belastung keine Änderung der Werte hervorgerufen hatte, wurde 95 Minuten nach der ersten morgendlichen Applikation ein um 38 % höherer Harnsäurespiegel gemessen, der sich jedoch im weiteren Versuchsverlauf wieder auf einen Wert entsprechend dem Mittelwert aus der vorangegangenen Periode einpendelte.

Bei allen Versuchsteilnehmern erfolgte unter Belastung mit Purin-Nucleosiden eine Zunahme der renalen Harnsäureausscheidung.

Dabei wurde der stärkste Anstieg bei Versuchsperson 1, die Guanosin erhielt, beobachtet (Tab. 10, Abb. 17). Von 132 mg/die als Mittelwert der Periode II nahm die Harnsäureelimination um 89 % auf 250 mg/die zu. Schon 2 Tage nach Guanosin-Applikation wurde mit 231 mg/die ein Wert gemessen, der nur minimal (8 %) unter dem steady state am Ende der Periode III lag. Während der fraktionierten Sammlung am 16. Versuchstag, dem Tag der ersten morgendlichen Purinbelastung, erfolgte die prozentual größte Harnsäureausscheidung in der ersten Sammelperiode 0 h bis 5 h nach Guanosin-Applikation. Nach 13 Stunden, d. h. nach der Hälfte der 24 Stunden umfassenden Beobachtungsphase waren auch etwas mehr als die Hälfte der insgesamt an diesem Tag ausgeschiedenen Harnsäuremenge renal eliminiert worden.

Auch die Gabe von Inosin (Versuchsperson 3, Tab. 10, Abb. 19) bewirkte eine deutliche Zunahme der renalen Harnsäureausscheidung, wobei die Werte um 53 % von 76 mg/die (Mittelwert aus Periode II) auf 116 mg/die (Mittelwert aus Periode III) anstiegen. Ab dem 17. Versuchstag blieb die Harnsäureelimination relativ konstant auf diesem Niveau. Während der Fraktionierung waren die beiden ersten Intervalle, also 0 h bis 5 h und 5 h bis 9 h nach Einnahme der Substanz, bezüg-

lich der ausgeschiedenen Harnsäuremenge identisch. Nach 13 Stunden waren ca. 2/3 der Gesamtmenge an Harnsäure renal eliminiert.

Die Belastung mit Adenosin (Versuchsperson 6, Tab. 10, Abb. 22) rief ein Anwachsen der ausgeschiedenen Harnsäuremenge hervor. Die beobachtete Steigerung von 200 mg/die (Mittelwert aus Periode II) auf 265 mg/die (steady state am Ende der Periode III) um 33 % lag fast doppelt so hoch wie die Zunahme nach Adenin-Applikation (siehe 6.3.3.). Während der Fraktionierung blieben die gemessenen Parameter in den ersten drei Sammelperioden annähernd gleich groß.

Auch die Oxypurinausscheidung nahm unter der Zufuhr von Purin-Nucleosiden zu.

Dabei verursachte Guanosin (Versuchsperson 1, Tab. 11, Abb. 17) eine Steigerung der Oxypurinausscheidung um 377 %, von 95 mg/die (Mittelwert Periode II) auf 454 mg/die (Mittelwert Periode III). Am 16. Versuchstag machte die Ausscheidung an Xanthin und Hypoxanthin bereits während der ersten Fraktionierungsphase (0 h bis 5 h) über 50 % der an diesem Tag ausgeschiedenen Gesamtmenge aus.

Unter Inosin (Versuchsperson 3, Tab. 11, Abb. 19) kam es zu einer um 285 % vermehrten Oxypurinausscheidung. Am Ende der Purinbelastung wurden durchschnittlich 368 mg/die ausgeschieden.

Bei der Versuchsperson 6, die Adenosin erhielt (Tab. 11, Abb. 22) nahm die ausgeschiedene Menge an Oxypurinen um 183 % zu, bis der Endwert von 253 mg/die erreicht war. Auffallend war die ab dem 3. Tag der Purinzulage (16. Versuchstag) erfolgende Reduktion der ausgeschiedenen Menge an Xanthin und Hypoxanthin, nachdem am 15. Versuchstag mit 572 mg/die ein um

539 % höherer Wert als der Mittelwert aus der Allopurinol-Periode erreicht wurde. Bereits fünf Stunden nach morgendlicher Einnahme von Adenosin am 16. Versuchstag wurden über 60 % der Gesamtmenge an Oxypurinen für diesen Tag ausgeschieden.

Der stärkste Anstieg der Gesamtpurinausscheidung wurde durch Guanosin (Versuchsperson 1, Tab. 12, Abb. 17) verursacht. Von 227 mg/die als Mittelwert aus der Periode II stiegen die Werte auf 703 mg/die am Ende der Purinbelastung an, was einer Zunahme von 210 % entspricht.

Unter Inosin (Versuchsperson 3, Tab. 12, Abb. 19) kam es zu einer Steigerungsquote, die der unter Inosin-5'-Monophosphat entsprach. Die Werte stiegen von 172 mg/die auf 487 mg/die, entsprechend 181 % an.

Nach Adenosin (Versuchsperson 6, Tab. 12, Abb. 22) nahm die Gesamtpurinausscheidung lediglich um 79 % auf 518 mg/die zu. Allerdings betrug die Ausscheidung am ersten Tag nach Beginn der Purinzulage 805 mg/die und nahm im weiteren Verlauf dann auf den o. g. Mittelwert ab.

6.3.3. Einfluß der Purin-Basen

Nach oraler Einnahme von Guanin bzw. Guaninhydrochlorid (Versuchsperson 10, Tab. 13, Abb. 25) wurde die insgesamt stärkste Abnahme der Plasma-Harnsäurekonzentration beobachtet. Vom steady state der Periode II mit 1,7 mg/100 ml ausgehend, verminderte sich der Harnsäurewert um 41 % auf 1,0 mg/100 ml. Am 3. Tag der Purinzufuhr (16. Versuchstag) wurde in der ersten Fraktionierungsperiode mit einer Konzentration von 1,6 mg/100 ml fast wieder das Ausgangsergebnis aus der vorangegangenen Periode erreicht.

Bei Zufuhr von Hypoxanthin (Versuchsperson 8, Tab. 9, Abb. 24) wurde ein Anstieg der Harnsäurekonzentration im Plasma um 62 % von 1,6 mg/100 ml auf 2,6 mg/100 ml (steady state des 20. und 21. Versuchstages) beobachtet. Der eigentliche Anstieg der Harnsäurekonzentration im Plasma erfolgte erst an den beiden letzten Tagen dieser Versuchsperiode.

Unter der Applikation von Adenin (Versuchsperson 4, Tab. 9, Abb. 20) entsprach das steady state des Plasma-Harnsäurespiegels aus der Periode II dem Mittelwert am Ende der Purinbelastung. Allerdings verursachte die Einnahme von Adenin im Gegensatz zur AMP-Zufuhr eine anfängliche Zunahme der Harnsäurekonzentration. Sechzig Minuten nach morgendlicher Gabe des Purinderivates hatte der Harnsäurewert mit 2,5 mg/100 ml den höchsten Wert erreicht und lag um 31 % über dem Mittelwert aus der vorangegangenen Periode. Diese Konzentration blieb während der gesamten Fraktionierungsphase am 16. Versuchstag relativ konstant, bis ab dem 18. Versuchstag die Ausgangswerte in etwa wieder erreicht wurden.

Die renale Harnsäureausscheidung zeigte unter dem Einfluß einer Belastung mit Purin-Basen unterschiedliche Reaktionen.

Wie nach Gabe von IMP kam es bei Einnahme von Guanin bzw. Guaninhydrochlorid (Versuchsperson 10, Tab. 13, Abb. 25) zu keiner Veränderung der renalen Harnsäureausscheidung, vergleicht man die Endwerte der Periode II mit denen aus Periode III.

Ein annähernd gleiches Verhalten bezüglich der renalen Harnsäureausscheidung zeigten die Versuchspersonen, die Adenin (Versuchsperson 4, Tab. 10, Abb. 20) bzw. Hypoxanthin (Versuchsperson 8, Tab. 10, Abb. 24) einnahmen. Unter Adenin-Applikation stieg die Harnsäureausscheidung um 17 % von 130 mg/die auf 152 mg/die an. Auch die Gabe von Hypoxanthin ver-

ursachte eine vermehrte Harnsäureausscheidung. Anstelle einer Ausscheidung von 151 mg/die am Ende der Periode II wurden nach Einnahme von Hypoxanthin 173 mg/die gemessen, was einer Zunahme der Harnsäureausscheidung um 15 % entspricht. Auch qualitativ entsprach das Verhalten der Harnsäureelimination unter Hypoxanthin dem nach Adenin-Applikation.

Die niedrigste Zunahme der renal ausgeschiedenen Oxypurinmenge erfolgte bei der Versuchsperson 10, die Guanin bzw. Guaninhydrochlorid erhielt (Tab. 13, Abb. 25). Ausgehend von 113 mg/die (Mittelwert am Ende der Periode II) nahm die Ausscheidung um 50 % auf 170 mg/die am Ende der acht-tägigen Purinbelastung zu.

Der insgesamt prozentual stärkste Anstieg wurde nach Einnahme von Hypoxanthin (Versuchsperson 8, Tab. 11, Abb. 24) registriert, wo die Oxypurinausscheidung von 116 mg/die auf das aus den beiden letzten Versuchstagen berechnete steady state von 816 mg/die kletterte, was einer Zunahme von 603 % entspricht. Während der Fraktionierung am 3. Tag der Purinbelastung (16. Versuchstag) erreichte die Oxypurinausscheidung in dem Intervall 0 h bis 5 h nach morgendlicher Applikation den höchsten Wert, der 65 % der insgesamt an diesem Tag ausgeschiedenen Oxypurinmenge ausmachte.

Die Einnahme von Adenin (Versuchsperson 4, Tab. 11, Abb. 20) rief eine Steigerung der Oxypurinausscheidung um 411 % hervor. Anstelle 153 mg/die wurden am Ende der Purinbelastung durchschnittlich 785 mg/die renal ausgeschieden. Dabei stieg der Wert innerhalb zweier Tage nach Beginn der Adenin-Zulage auf 616 mg/die an.

Die mit 26 % geringste Steigerung der Gesamtpurinausscheidung erfolgte unter Guanin bzw. Guaninhydrochlorid (Ver-

suchsperson 10, Tab. 13, Abb. 25). Das steady state aus Periode II wurde um 59 mg/die auf den neuen Mittelwert von 280 mg/die angehoben.

Die größte Zuwachsrate der Ausscheidung von Harnsäure und Oxy purinen zusammen erfolgte unter der Gabe von Hypoxanthin (Versuchsperson 8, Tab. 12, Abb. 24). Ausgehend von dem Mittelwert aus der Periode II in Höhe von 266 mg/die erreichte die Gesamtpurinausscheidung am Ende der Hypoxanthin-Belastung einen Wert von 988 mg/die. Dies entspricht einem Zuwachs von 271 %.

Die mit 245 % zweithöchste Steigerungsrate verzeichnete die Versuchsperson 4, die Adenin erhielt (Tab. 12, Abb. 20). Wie bei allen anderen Teilnehmern erfolgte auch hier der Hauptanstieg am ersten Tag der Belastung mit den Purinderivaten. Unter Adenin-Applikation wurde ein Endwert von 938 mg/die erreicht.

C. Diskussion

7.1. Einfluß einer purinfreien Ernährung

Harnsäurebildung und -ausscheidung sind abhängig von der Aufnahme von Purinderivaten mit der Nahrung und von der körpereigenen Purinsynthese. Die diätetische Behandlung einer Hyperuricaemie besteht unter anderem in einer Einschränkung oder - wie in unserer Versuchsanordnung - in einer Ausschaltung der sogenannten exogenen Uratquote.

In unserer Versuchsanordnung sank die Harnsäureausscheidung unter dem Einfluß der sechstägigen Ernährung mit ei-

ner purinfreien Formeldiät auf den als endogene Uratquote bezeichneten minimalen Wert. Der Plasma-Harnsäurespiegel sank um durchschnittlich 0,9 mg/100 ml oder 18 % auf 4,1 mg/100 ml, die renale Harnsäureausscheidung um 83 mg/die oder 22 % auf 338 mg/die. Ein geringfügig stärkerer Abfall der renalen Harnsäureausscheidung als der Plasmakonzentration entspricht einem Abfall der renalen Clearance, wie er bei Gesunden bei Entfernung der Purine aus der Nahrung regelmäßig gefunden wird. Insgesamt ist die Reduktion von Plasma- und Urinharnsäure geringer als der bei 15 Frauen und 40 Männern gleichen Alters von Tag 6 bis Tag 10 unter Formeldiät berechnete Mittelwert (Löffler et al., 1983). Nach den Erfahrungen von Zöllner und Mitarbeitern ist eine Periode von mindestens sieben, besser zehn Tagen unter Formeldiät allein erforderlich, um ein neues Gleichgewicht zu erreichen. Bei unseren Versuchen ist der relativ geringe Abfall von Plasma- und Urinharnsäure vermutlich dadurch bedingt, daß das steady state der endogenen Uratquote noch nicht ganz erreicht war.

Die nahrungsbedingte Änderung der Harnsäurekonzentration in Plasma und Urin ist geschlechtsunabhängig, wie die Ergebnisse zeigten. Die Differenz zwischen den Harnsäurespiegeln im Plasma bei Frauen und Männern blieb auch nach Ausschaltung der exogenen Uratquote ungefähr gleich groß. Für diesen Konzentrationsunterschied in Höhe von rund 1,5 mg/100 ml zeichnet aber nicht nur die eben erwähnte natürliche Geschlechtsdifferenz, sondern auch das Alter der Versuchspersonen (durchschnittlich 22,1 Jahre) mitverantwortlich. Mikkelsen et al. (27) zeigten, daß die Plasma-Harnsäurekonzentration bei Männern im Alter von 20 bis 24 Jahren einen Maximalwert erreicht.

Dagegen blieb die geschlechtsbedingte Abweichung der Ergebnisse für die renale Harnsäureausscheidung im Verlauf der purinfreien Ernährung zwar ebenfalls konstant, ist aber mit

6 % oder 25 mg/die nur sehr gering. Bezieht man die renale Harnsäureausscheidung am Ende der ersten Versuchsperiode auf die Körperoberfläche und berücksichtigt ferner, daß einer Geschlechtsdifferenz von annähernd 30 % im Plasma eine von rund 6 % im Urin gegenübersteht, so zeigt sich, daß bei den weiblichen Versuchspersonen der deutlich niedrigere Plasma-Harnsäurespiegel durch eine verbesserte renale Harnsäureclearance bewirkt wird.

Abb. 7 verdeutlicht, daß der stärkste Rückgang der Harnsäure zu Beginn der Formeldiät-Einnahme eintrat, die Kurven sich also asymptotisch einem Basiswert nähern. Die renale Harnsäureausscheidung hat mit einer Reduktion von 11 % am ersten Tag bereits über 50 % der Gesamtabnahme erreicht.

7.2. Einfluß der Allopurinol-Medikation unter purinfreier Formeldiät

Ab dem 7. Versuchstag erhielten die Versuchspersonen zusätzlich 5 mmol Allopurinol/1,73 m² Körperoberfläche. Diese Medikation bewirkte bei allen Versuchsteilnehmern in annähernd gleichem Umfang eine Abnahme des Plasma-Harnsäurespiegels und der renalen Harnsäureausscheidung, durchschnittlich um 59 %. Im Vergleich zu der durch Ausschaltung der exogenen Uratquote bewirkten Reduzierung der gemessenen Parameter um 18 % besitzt Allopurinol in der gewählten Dosierung also eine mehr als dreifach stärkere Wirkung. Während unter der alleinigen Formeldiät-Gabe die Harnsäurekonzentration im Plasma durch Allopurinol stärker reduziert wird als die renale Harnsäureausscheidung, was vermutlich eine Folge des urikosurischen Effekts der begleitenden Orotacidurie ist, verändern sich unter Purinzulage die gemessenen Parameter gleichsinnig und gleich stark. Dabei steht der durch Allopurinol induzierten Reduktion der renalen Harnsäureausscheidung um etwas mehr als die Hälfte, von 343 auf 139 mg/die,

eine über vierfache Zunahme der renalen Oxypurinausscheidung gegenüber (Abb. 7).

Während der Fraktionierung am ersten Tag der Medikation blieb das prozentuale Verhältnis von Oxypurin- zu Harnsäureausscheidung annähernd gleich groß. Die renal eliminierten Mengen an Xanthin und Hypoxanthin lagen jeweils durchschnittlich 54 mg/die oder 74 ± 10 % unter der Harnsäureausscheidung. Beide Meßwerte zeigten zudem eine deutliche Abhängigkeit von der Tageszeit. Besonders deutlich war dies bei den Oxypurinen, wo während der ersten Perioden die renale Elimination, bezogen auf die Ausscheidung pro Stunde, um jeweils die Hälfte abnahm. Die Allopurinol-Wirkung nahm im Tagesverlauf also deutlich ab.

Sowohl Oxypurine als auch Harnsäure waren nach der Hälfte des siebten Versuchstages bereits zu über 2/3 ausgeschieden, wobei der jeweils höchste Wert während der ersten fünf Stunden nach Medikation gemessen wurde. Diese Beobachtung erklärt sich zumindest zum Teil durch die Tagesrhythmik der renalen Harnsäureausscheidung, die ihr Maximum am frühen Nachmittag hat (20). Wie zu erwarten, fand sich der größte Effekt pro Zeiteinheit während des ersten Tages der Allopurinol-Einnahme.

Während der zweiten Versuchsperiode verringerte sich die Gesamtpurinausscheidung, d. h. daß die Zunahme der Oxypurinelimination die Verminderung der renalen Harnsäureausscheidung nicht quantitativ ausgleicht. Dieses "Purindefizit" ist erklärbar mit einem über die Xanthinoxidase-Hemmung hinausgehenden Wirkungsmechanismus von Allopurinol (siehe 3.3.).

Auffallend ist ferner, daß die geschlechtsbedingten Unterschiede in der Plasma-Harnsäurekonzentration, die während der Zufuhr der purinfreien Formeldiät mit 1,5 mg/100 ml (Frauen 32 % niedriger als Männer) konstant geblieben waren, am Ende der Allopurinol-Periode auf 0,3 mg/100 ml (Frauen 11 % niedriger als Männer) abgenommen hatten. Der bei den

männlichen Versuchsteilnehmern höhere Plasma-Harnsäurespiegel wurde durch Allopurinol um 10 % stärker gesenkt, so daß die Wirkung von Allopurinol bei unseren Untersuchungen von der Höhe des Ausgangswertes im Plasma abhängig war. Dies wurde bereits mehrfach beschrieben (4).

Bezüglich der Gesamtpurinausscheidung ist festzuhalten, daß bei den weiblichen Versuchsteilnehmern trotz geringerer Ausgangs- und Endwerte die renale Harnsäureelimination eine stärkere prozentuale Reduzierung erfuhr, dafür aber die Oxy-purinausscheidung, auch absolut gesehen, über den Vergleichsbefunden der männlichen Versuchspersonen lag (Frauen 128 mg/die bei einem Schwankungsbereich von 96 bis 161 mg/die, Männer 93 mg/die bei einem Schwankungsbereich von 85 bis 103 mg/die). Dies wurde unseres Wissens bisher nicht beschrieben.

7.3. Einfluß der verschiedenen Purinderivate

7.3.1. Einfluß der Purin-Nucleotide

Die orale Applikation verschiedener Purine beeinflusste die gemessenen Parameter unterschiedlich.

Von den drei Nucleotiden (siehe Abb. 18, 21, 23) führte die Belastung mit Adenosin-5'-Monophosphat (siehe Abb. 18) zu einer vorübergehenden geringen Abnahme der Plasma-Harnsäurekonzentration. Dies wurde durch einen nachfolgenden Anstieg jedoch wieder ausgeglichen, so daß der Durchschnittswert des Harnsäurespiegels im Plasma am Ende der dritten Versuchperiode schließlich demjenigen am Schluß der zweiten Versuchsphase entsprach. Die Erklärung für dieses Ergebnis liegt offenbar in der gleichzeitigen Allopurinol-Einnahme, denn Gröbner hatte 1983 unter AMP-Zufuhr bei purinfreier Formel-diät-Ernährung einen Anstieg der Serum-Harnsäure beschrieben (15).

Dagegen stieg unter Guanosin-5'-Monophosphat (siehe Abb. 23)

der Plasma-Harnsäurespiegel zu den entsprechenden Zeitpunkten um 57 % (bei Berücksichtigung der vollen GMP-Dosis sogar um 79 %), unter Inosin-5'-Monophosphat (siehe Abb. 21) um 35 % an.

Insgesamt bleibt festzuhalten, daß am Ende der Untersuchungen die renale Harnsäureausscheidung bei allen drei untersuchten Nucleotiden ungefähr auf gleicher Höhe liegt wie unter Allopurinol allein, die exogene Harnsäurebildung unter den gewählten Versuchsbedingungen also vollständig unterdrückt wurde. Dieses Ergebnis stimmt mit demjenigen von Zöllner und Gröbner (44) überein. Bei einer Untersuchung mit anderer zeitlicher Anordnung (10 Tage Purinzulage, dann Allopurinol zusätzlich) war die Hemmung der exogenen Harnsäurebildung dagegen nicht vollständig (Löffler et al., in Druck). Purinzufuhr allein führt zu einer Erhöhung der Xanthinoxidaseaktivität der menschlichen Leber (24). Möglicherweise ist die Xanthinoxidase bei erhöhter Ausgangsaktivität nicht weit genug hemmbar, um die exogene Harnsäurebildung zu unterdrücken.

7.3.2. Einfluß der Purin-Nukleoside

Nach Gabe von Purin-Nukleosiden (siehe Abb. 17, 19, 22) verhielt sich der Plasma-Harnsäurespiegel entsprechend den unter Belastung mit Nukleotiden beobachteten Änderungen: Unter Guanosin (siehe Abb. 17) stieg die Harnsäurekonzentration und erreichte nahezu die Werte unter Formeldiät allein. Nach Applikation von Adenosin (siehe Abb. 22) blieb sie konstant im Vergleich zum Endwert der Versuchsperiode II.

Im Unterschied zur Belastung mit Nukleotiden nahm die renale Harnsäureausscheidung jedoch bei allen Versuchspersonen, die Nukleoside erhielten, zu, wobei mit 89 % nach Guanosin-Einnahme die höchste und mit 33 % nach Adenosin-Einnahme die geringste prozentuale Steigerungsquote gemessen wurde. Auch die renale Oxypurinausscheidung stieg bei allen Versuchspersonen

deutlich an. Sie erreichte jedoch im Unterschied zur Veränderung unter der Belastung mit Nukleotiden zwei Tage nach Beginn der Zufuhr von Adenosin bzw. Guanosin die höchsten Werte, blieb dann unter Guanosin weitgehend konstant, während sie unter Adenosin abfiel. Unter Inosin dagegen blieben sowohl Harnsäure- als auch Oxypurinausscheidung bereits am zweiten Tag nach Beginn der Purinzufuhr weitgehend konstant.

Insgesamt führen also die Nukleoside im Gegensatz zu den Nukleotiden zu einem geringfügigen Anstieg der renalen Harnsäureausscheidung.

7.3.3. Einfluß der Purin-Basen

Unter der Belastung mit Purin-Basen (siehe Abb. 20, 24, 25) zeigte die Versuchsperson, die Hypoxanthin (siehe Abb. 24) erhielt, als einzige einen Anstieg der Plasma-Harnsäurekonzentration (62 %), allerdings am Ende der Versuchsperiode, so daß Einflüsse, die von der Purinzufuhr unabhängig sind, nicht ausgeschlossen werden können.

Nach Guanin-Einnahme (siehe Abb. 25) sank die Plasma-Harnsäurekonzentration um 41 %, die Harnsäureausscheidung war weitgehend konstant und der Zuwachs der Oxypurinausscheidung war mit 50 % (57 mg/die) nur sehr gering ausgeprägt. Nachdem aus früheren Untersuchungen bekannt ist, daß Guanin in Abwesenheit einer medikamentösen Therapie nur zu einem sehr geringen Anstieg der Plasma- und Urin-Harnsäure bei unveränderter Oxypurinausscheidung führt (Gröbner und Zöllner, 1983), läßt sich dies am ehesten auf eine nur minimale Resorption aus dem Dünndarm zurückführen. Die schlechte Resorption dürfte Folge der extrem schlechten Löslichkeit der Substanz sein.

Unter Adenin-Applikation (siehe Abb. 20) blieb die Plasma-Harnsäurekonzentration konstant. Die im Vergleich zur Gesamtzunahme beobachtete anfängliche überdurchschnittliche

Steigerung der Harnsäure- und Oxypurinausscheidung bedeutet, daß das aus Adenin entstandene AMP offenbar schnell zu Oxypurinen abgebaut wird.

7.3.4. Einfluß der Substanzgruppen (Adenin-, Guanin-, Hypoxanthin-Verbindungen)

Die Zufuhr von Adenin-Verbindungen (siehe Abb. 26, 29, 30) veränderte in keinem Fall die Plasma-Harnsäurekonzentration im Vergleich zum steady state der Versuchsperiode II.

Unter den Hypoxanthin-Verbindungen (siehe Abb. 27, 31, 32) nimmt Inosin-5'-Monophosphat als Endprodukt für die Bildung der anderen Purin-Nukleotide und ihrer Derivate eine besondere Stellung ein. Unter IMP und Inosin nahmen die Oxypurin- und Gesamtpurinausscheidung prozentual in annähernd gleichem Umfang zu. Allerdings nahm zumindest zu Beginn der Belastung mit IMP die Harnsäure einen größeren Anteil an der Gesamtpurinausscheidung ein, was begründet sein kann nicht nur in unterschiedlicher Löslichkeit, sondern auch verschiedener Abbauschritte.

Im Unterschied zu allen anderen Versuchspersonen (Ausnahme: Adenosin) nahm bei denjenigen, die mit Guanin-Verbindungen (siehe Abb. 28, 33, 34) belastet wurden, die Harnsäureausscheidung einen sehr großen Anteil (38 %) an der insgesamt ausgeschiedenen Purinmenge ein.

Insgesamt läßt sich bei vergleichender Beobachtung des Verhaltens von Adenin-, Guanin- und Hypoxanthin-Verbindungen jedoch festhalten, daß die Wirkung der verschiedenen Basen recht unterschiedlich ist. Die Erklärung, die sich dafür anbietet, ist die Wasserlöslichkeit dieser Purine. Nukleotide und Nukleoside sind sehr gut, die Basen in unterschiedlichem Maße wasserlöslich. Davon hängt zunächst ihre Resorption aus dem Dünndarm ab. Nach Resorption sind dann die beobachteten

Wirkungen von der Stellung im Stoffwechsel und von der resorbierten Menge abhängig.

D. Zusammenfassung

Es wurde der Einfluß verschiedener Purin-Nukleotide, -Nukleoside und -Basen auf Plasma-Harnsäure sowie renale Harnsäure- und Oxyapurinausscheidung unter purinfreier Formeldiät und gleichzeitiger Allopurinolbehandlung untersucht.

In der ersten Versuchsperiode erhielten die Versuchspersonen eine purinfreie Formeldiät. Im zweiten und dritten Teil des Versuchs wurden zusätzlich 5 mmol Allopurinol/1,73 m² Körperoberfläche verabreicht. In der dritten Periode wurden zusätzlich 7,5 mmol Purine/1,73 m² Körperoberfläche zugelegt.

Unter einer purinfreien isoenergetischen Formeldiät kam es zu einer Abnahme des Plasma-Harnsäurespiegels (von 5,0 mg/100 ml auf 4,1 mg/100 ml, entsprechend 18 %) und der renalen Harnsäureausscheidung (von 421 mg/die auf 338 mg/die, entsprechend 22 %). Die mittlere Oxyapurinausscheidung nahm rechnerisch in Versuchsperiode I um etwas mehr als 100 % zu (von durchschnittlich 14 mg/die auf 30 mg/die), allerdings bestand eine erhebliche Schwankungsbreite sowohl intra- als auch interindividuell.

Im Vergleich zur Wirkung der Formeldiät wirkte Allopurinol bezüglich Plasma-Harnsäurekonzentration und renaler Harnsäureausscheidung ungefähr dreifach stärker. Die nach sechstägiger purinfreier Ernährung ermittelte durchschnittliche Plasma-Harnsäurekonzentration von 4,1 mg/100 ml fiel als Folge der siebentägigen Allopurinol-Medikation um 59 % auf

durchschnittlich 1,7 mg/100 ml ab. Die renale Harnsäureausscheidung verringerte sich um 60 %, vom Ausgangswert der Vorperiode in Höhe von 343 mg/die (siehe 5.3.) auf durchschnittlich 139 mg/die. Als Folge der Xanthinoxidasehemmung nahm die renale Oxypurinausscheidung um über das vierfache zu (von 30 mg/die auf 123 mg/die), glich aber die verminderte renale Harnsäureausscheidung quantitativ nicht aus. Dieses "Purindefizit" wurde vielfach beschrieben.

Die Purinbelastung zeigte eine deutliche Abhängigkeit der gemessenen Parameter von der Art der Purinderivate auf. Das am Ende der Applikation von Adenin-Verbindungen berechnete steady state für die Plasma-Harnsäurekonzentration war gegenüber dem Endwert der Versuchsphase II (purinfreie Formeldiät und Allopurinol) unverändert geblieben. So sank der Plasma-Harnsäurespiegel unter Adenin geringfügig von 1,9 mg/100 ml auf 1,5 mg/100 ml, während sowohl bei Adenosin-, als auch bei AMP-Zulage sogar exakt die gleichen Durchschnittswerte wieder erreicht wurden. Mit 33 % (von 200 mg/die auf 265 mg/die) war der Anstieg der renalen Harnsäureausscheidung unter Adenosin-Einfluß fast doppelt so hoch wie bei Adenin-Applikation (von 130 mg/die auf 152 mg/die, entsprechend 17 %). Nach AMP-Belastung sank die renale Harnsäureelimination um 20 %, von 180 mg/die auf 143 mg/die. Die Oxypurinausscheidung nahm unter Adenin um 411 % (von 153 mg/die auf 785 mg/die), unter AMP um 346 % (von 103 mg/die auf 459 mg/die) und unter Adenosin um 183 % (von 89 mg/die auf 253 mg/die) zu.

Die Belastung mit Inosin bewirkte eine qualitativ gleiche, quantitativ nur wenig verschiedene Veränderung der untersuchten Parameter wie bei Einnahme von Adenosin. Die renale Harnsäureausscheidung nahm um 53 % von 76 mg/die (Mittelwert aus Periode II) auf 116 mg/die (Mittelwert aus Periode III) zu, die Oxypurinausscheidung um 285 % von 96 mg/die auf

durchschnittlich 368 mg/die.

Nach Hypoxanthin-Applikation nahm die Plasma-Harnsäurekonzentration von 1,6 mg/100 ml auf 2,6 mg/100 ml, entsprechend 62 % zu. Die renale Harnsäureausscheidung verhielt sich ähnlich der unter Adenin-Gabe beobachteten Ausscheidung: Sie stieg von 151 mg/die auf 173 mg/die, also um 15 %. Im Vergleich zu allen anderen Purinen wurde unter Hypoxanthin der prozentual stärkste Anstieg der Oxypurinausscheidung registriert (603 %, von 116 mg/die auf 816 mg/die).

Unter den Hypoxanthin-Verbindungen hat IMP als Endprodukt für die Bildung der anderen Purin-Nukleotide und ihrer Derivate eine besondere Rolle. Die Oxypurinausscheidung nahm mit einer Steigerung um 262 %, von 96 mg/die auf 584 mg/die, in prozentual annähernd gleichem Umfang zu wie unter Inosin. Die renale Harnsäureelimination blieb bezüglich der jeweiligen Durchschnittswerte am Ende der Periode II und III konstant, während die Plasma-Harnsäurekonzentration um 35 % zunahm (von 1,3 mg/100 ml auf 1,8 mg/100 ml).

Die stärkste Reduktion der Plasma-Harnsäure wurde unter Guanin/Guaninhydrochlorid beobachtet: Von 1,7 mg/100 ml auf 1,0 mg/100 ml, entsprechend 41 %. Wie IMP bewirkte auch Guanin/Guaninhydrochlorid keine Veränderung der renalen Harnsäureausscheidung, vergleicht man die Endwerte aus Periode II mit denen aus Periode III. Die Oxypurinausscheidung nahm geringfügig zu (von 113 mg/die auf 170 mg/die, entsprechend 50 %).

Guanosin-Einnahme führte zu einer Zunahme des Plasma-Harnsäurespiegels um 65 % (von 1,7 mg/100 ml auf 2,8 mg/100 ml), einer Steigerung der Harnsäureausscheidung um 89 % (von 132 mg/die auf 250 mg/die) und einer um 377 % vermehrten Oxypurinelimination (von 95 mg/die auf 454 mg/die).

Demgegenüber verzeichneten wir unter GMP-Applikation ein Ansteigen der Plasma-Harnsäurekonzentration um 57 % (von 1,4 mg/100 ml auf 2,2 mg/100 ml). Berücksichtigt man die unter voller GMP-Dosis erreichten Werte kann man sogar einen Anstieg um 79 % feststellen. Dagegen nahm die Harnsäureausscheidung um 23 % (154 mg/die auf 118 mg/die) ab, während die Oxypurinausscheidung um 235 % anstieg, von 170 mg/die auf 568 mg/die.

Bei allen drei untersuchten Nukleotiden lag die renale Harnsäureausscheidung am Ende der Periode III ungefähr auf gleicher Höhe wie unter Allopurinol allein, was bedeutet, daß die exogene Harnsäurebildung unter den gewählten Versuchsbedingungen offenbar vollständig unterdrückt wurde. Im Unterschied zur Belastung mit Nukleotiden nahm die renale Harnsäureausscheidung dagegen bei allen Versuchspersonen, die Nukleoside erhielten, zu.

Versuchsperson	Alter (Jahre)	Geschl.	Größe (cm)	Gew. (kg)	Körper- oberfl.	Verabr., Purinverbind., in P III ² 7,5mmol/1,73m ² x die (mg/die)	Allopurinol-Dosis ab P II ² 5mmol/1,73 m ² x die (mg/die)
1	28	männl	190	76,5	2,04	Guanosin	300
2	22	männl	183	70,0	1,91	AMP	750
3	23	weibl	159	50,0	1,51	Inosin	600
4	19	weibl	177	75,0	1,92	Adenin	750
5	25	weibl	165	51,0	1,55	IMP	600
6	19	männl	186	82,0	2,07	Adenosin	825
7	21	männl	178	68,0	1,85	GMP	725
8	22	weibl	175	60,5	1,73	Hypoxanthin	675
9	22	männl	190	70,0	1,96		775
10	20	weibl	162	49,0	1,42	Guanin (an Tag 7,8) G-HCl (v.Tag 9-14)	600

Tab. 1:

Versuchspersonen, Allopurinol- und Purinderivatdosis

Versuchsperson	n - ter Versuchstag			
	A	2	4	6
1	3,9	3,4	3,6	3,3
2	5,9	4,2	4,5	4,6
4	3,2	3,9	3,8	3,0
5	4,5	2,4	2,3	2,7
6	6,2	4,1	4,2	4,3
7	6,5	6,5	6,4	6,6
8	4,5	3,4	3,2	3,9
9	5,4	3,9	4,9	4,9
$\bar{x}$ weibl	4,0	3,2	3,1	3,2
$\bar{x}$ männl	5,6	4,4	4,7	4,7
$\bar{x}$ ges.	5,0	3,9	4,1	4,1
SD	1,2	1,2	1,2	1,2

Tab.2:

Plasma-Harnsäure(mg/100ml)während der ersten Versuchsperiode(purinfreie Diät ohne Zusätze)

A : Ausgangswerte unter Normalkost

Versuchs- person	n - ter Versuchstag						
	A	1	2	3	4	5	6
1	391	274	305	346	312	196	257
2	503	375	363	257		366	379
3				331	266	262	264
4	496	465	393	269	384	303	421
5	366	282	276	226	296	274	280
6	450	456	412	435	379	404	455
7	435	512	504	458	570	353	474
8	431	385	399	351	363	350	449
9	382	365	330	499	408	314	287
$\bar{x}$ weibl	431	377	356	294	327	297	353
$\bar{x}$ männl	432	396	382	399	417	326	370
$\bar{x}$ ges.	431	389	372	352	372	313	363
SD	50,7	85,2	71,5	94,9	93,6	63,2	90,5

Tab. 3:

Renale Harnsäureausscheidung(mg/die)während der ersten Versuchsperiode(purinfreie Diät ohne Zusätze)

A : Ausgangswerte unter Normalkost

Versuchs- person	n - ter Versuchstag						
	0	1	2	3	4	5	6
1	-	-	-	-	-	-	25
2	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	5	30	56	28
4	-	7	-	-	-	-	-
5	14	35	28	52	18	58	24
6	31	21	-	-	-	-	-
7	14	12	8	-	32	18	21
8	6	-	-	-	-	-	-
9	4	18	91	33	45	19	49
$\bar{x}$ ges.	14	19	42	30	31	38	30
Streuber.	4-31	7-35	8-91	5-52	18-45	18-58	21-49

Tab.4:

Oxypurinausscheidung als mg Harnsäure/die während der ersten Versuchsperiode(purinfreie Diät ohne Zusätze)

- = unterhalb der Nachweisgrenze

Versuchs- person	n - ter Versuchstag					
	7 + 0h	7 + 5h	7 + 9h	9	11	13
1	nach 60' 3,1	3,2	3,0	2,3	1,7	1,7
2	nach 40' 3,9	3,4	3,5	2,2	2,0	2,3
4	nach 60' 2,2	2,0	1,8	1,4	1,3	1,9
5	nach 60' 2,5	1,9	1,6	1,6	1,0	1,3
6	nach 95' 3,5	3,3	2,9	2,2	2,5	1,8
7	nach 105' 4,3	3,8	3,6	2,7	1,7	1,4
8	nach 90' 3,3	3,2	3,0	2,3	1,8	1,6
9	nach 75' 4,4	3,8	3,1	2,4		
$\bar{x}$ weibl	2,6	2,4	2,1	1,8	1,4	1,6
$\bar{x}$ männl	3,8	3,5	3,2	2,4	2,0	1,8
$\bar{x}$ ges	3,4	3,1	2,8	2,1	1,7	1,7
SD	0,8	0,7	0,7	0,4	0,5	0,3

Tab.5:

Plasma-Harnsäure (mg/100ml) während der zweiten Versuchs-
periode (purinfreie Diät und Allopurinol)

Versuchs- person	n - ter Versuchstag										
	7 0-5h	7 5-9h	7 9-13h	7 13-24h	7 Ges.	8	9	10	11	12	13
1	54	55	48	138	296	158	216	161	124	125	139
2	102	63	49	110	325	262	221	228	207	191	169
3	39	36	38	94	209	148	106	116	146	77	75
4	111	38	61	100	311	152	158	171	139	144	116
5	71	53	31	56	212	137	150	133	99	95	79
6	97	79	73	95	346	284	238	241	216	211	185
7	85	89	57	79	311	230	232	232	161	150	158
8	84	87	69	82	324	281	223	179	176	162	139
9	114	85	57	83	340	233					
$\bar{x}$ weibl	76	54	50	83	264	180	159	150	140	120	102
$\bar{x}$ männl	90	74	57	101	324	233	227	216	177	169	164
$\bar{x}$ ges.	84	65	54	93	297	209	193	183	159	144	133
SD	25,5	20,8	13,7	22,8	51,4	60,6	48,4	46,9	40,1	45,2	40,9

Tab.6:

Renale Harnsäureausscheidung(mg/die)während der zweiten
Versuchsperiode(purinfreie Diät und Allopurinol)

Versuchs- person	n - ter Versuchstag										
	7 0-5h	7 5-9h	7 9-13h	7 13-24h Ges.	7	8	9	10	11	12	13
1	17	15	14	23	70	65	24	63	42	92	98
2	14	11	6	2	36	40	68	34	170	76	129
3	20	17	17	20	74	118	130	119	115	82	109
4	56	25		16	98	135	217	93	145	217	89
5	20	18	9	28	76	198	96	141	112	178	144
6	28	10	3	27	69	115	105	188	110	75	103
7	59	30	5	36	132	187	239	93	137	123	216
8	35	4		30	70	47	86	52	63	98	133
9	27	14	3	23	69	136					
$\bar{x}$ ges.	31	16	8	23	77	116	121	98	112	118	128
SD	16,5	7,8	5,5	9,7	25,9	56,6	73,2	50,5	42,1	52,7	40,4

Tab.7:

Oxypurinausscheidung als mg Harnsäure/die während der zweiten Versuchs-
periode(purinfreie Diät und Allopurinol)

Versuchs- person	n - ter Versuchstag										
	7 0-5h	7 5-9h	7 9-13h	7 13-24h Ges.	7	8	9	10	11	12	13
1	71	70	62	161	366	223	240	224	166	217	237
2	116	74	55	112	361	302	289	262	377	267	298
3	59	53	55	114	283	266	236	235	261	159	184
4	167	63	61	116	409	287	375	264	284	361	205
5	91	71	39	84	288	335	246	274	211	273	223
6	125	89	76	122	415	399	343	429	226	286	292
7	144	119	62	115	443	417	471	325	298	273	374
8	119	91	69	112	394	328	309	231	239	260	272
9	141	99	59	106	409	369					
$\bar{x}$ ges	115	81	62	116	374	325	314	281	271	262	261
SD	35,3	20,3	10,2	20,1	56,1	63,1	81,1	68,0	63,8	57,7	61,3

Tab.8:

Gesamtpurinausscheidung(Harnsäure und Oxypurine)in mg/die während der zweiten Versuchsperiode(purinfreie Diät und Allopurinol)

Versuchs- person	n - ter Versuchstag						
	15	t16 0h	t16 5h	t16 9h	18	20	21
(zugeführte Purine)							
1 (Guanosin)	2,9	3,1	3,3	3,0	3,1	2,8	2,8
2 (AMP)	1,8	1,8	1,7	1,9	2,2	2,2	2,3
4 (Adenin)	2,1	2,5	2,5	2,4	1,6	2,2	1,5
5 (IMP)	1,7	1,7	nicht unter- sucht	nicht unter- sucht	1,6	1,5	2,0
6 (Adenosin)	1,8	2,5	2,4	1,7	1,4	1,8	1,8
7 (GMP)	2,7	2,9	3,2	3,0	2,4	2,5	2,2
8 (Hypoxanth.)	1,6	2,1	1,7	1,9	1,4	2,7	2,5

Tab.9:

Plasma-Harnsäure(mg/100ml)während der dritten Versuchs-
periode(purinfreie Diät und Allopurinol und Purinderivate)

Versuchs- person	n - ter Versuchstag									
	15	16 0-5h	16 5-9h	16 9-13h	16 13-24h	16	17	18	19	20
(zugeführte Purine)										
1 (Guanosin)	231	45	26	36	86	195	322	308	285	214
2 (AMP)	145	38	29	28	56	153	171	168	138	148
3 (Inosin)	92	27	20	60	50	158	118	116	116	116
4 (Adenin)	180	59	23	27	61	171	178	152	198	106
5 (IMP)	186	39	32	36	65	173	257	150	91	83
6 (Adenosin)	233	54	48	48	80	231	221	228	283	247
7 (GMP)	309	58	69	41	108	277	255	211	112	125
8 (Hypoxanth)	187	51	40	22	95	209	170	162	166	180

Tab.10:

Renale Harnsäureausscheidung(mg/die)während der dritten
Versuchsperiode(purinfreie Diät und Allopurinol und
Purinderivate)

Versuchs- person	n - ter Versuchstag									
(zugeführte Purine)	15	16 0-5h	16 5-9h	16 9-13h	16 13-24h	16	17	18	19	20
1 (Guanosin)	597	225	81	52	57	415	526	478	457	450
2 (AMP)	421	137	73	46	124	382	350	350	522	396
3 (Inosin)	324	199	90	-	29	320	256	299	295	441
4 (Adenin)	616	283	306	54	139	783	854	813	815	756
5 (IMP)	290	329	110	29	47	516	610	349	575	592
6 (Adenosin)	572	192	63	17	40	112	294	247	386	120
7 (GMP)	549	226	135	61	122	546	332	712	559	577
8 (Hypoxanth)	585	367	147	52	-	567	607	712	684	946

Tab.11:

Oxypurinausscheidung als mg Harnsäure/die während der dritten Versuchsperiode(purinfreie Diät und Allopurinol und Purinderivate)

- : unterhalb der Nachweisgrenze

Versuchs- person	n - ter Versuchstag										
	P II +	15	16 0-5h	16 5-9h	16 9-13h	16 13-24h	16	17	18	19	20
(zugeführte Purine)											
1 (Guanosin)	227	828	270	107	88	143	610	848	786	742	664
2 (AMP)	283	566	175	102	74	180	535	521	518	660	544
3 (Inosin)	172	416	226	110	60	79	478	374	415	411	557
4 (Adenin)	283	796	342	329	81	200	954	1032	965	1013	862
5 (IMP)	248	476	368	142	65	112	689	887	499	666	675
6 (Adenosin)	289	805	246	111	65	120	543	515	475	669	367
7 (GMP)	324	858	284	204	102	230	823	587	923	671	702
8 (Hypoxanth)	266	772	418	92	22	662	816	777	874	850	1126
10 (Guanin, G-HCl)	221									284	275

Tab.12:

Gesamtpurinausscheidung(Harnsäure und Oxypurine)in mg/die
während der dritten Versuchsperiode(purinfreie Diät und
Allopurinol und Purinderivate)

+ : steady state aus Periode II

	Ren.HS-Ausschd. (mg/die)	Ren.Oxypurin-Ausschd. als mg Harnsäure/die	Plasma-Harnsäure (mg/100ml)
Purinfreie Diät + Allopurinol Tag 6	108	113	1,7
+ Guanin Tag 7	103	59	1,1
Tag 8	112	81	
+ G-HCl			
9 0- 5h	26	34	1,6
9 9-13h	13	7	1,2
9 13-24h	36	26	
9	97	114	
Tag 10	122	122	
Tag 11	67	135	
Tag 12	136	333	1,0
Tag 13	114	170	
Tag 14	105	170	1,0

Tab.13:

Ergebnisse der Versuchsperson 10

G-HCl : Guaninhydrochlorid

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Purinsynthese
- Abb. 2: Purinabbau
- Abb. 3: Reutilisierung der Purin-Basen
- Abb. 4: Beeinflussung des Purin-Stoffwechsels durch Allopurinol
- Abb. 5: Versuchsablauf
- Abb. 6: Versuchsablauf an den Tagen 7, 14, 15 und 16
- Abb. 7: Durchschnittswerte der Plasma-Harnsäurekonzentration sowie der renalen Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in Versuchsperiode I und II
- Abb. 8: Plasma-Harnsäurekonzentration sowie renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in Periode I und II bei Versuchsperson 1
- Abb. 9: Plasma-Harnsäurekonzentration sowie renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in Periode I und II bei Versuchsperson 2
- Abb. 10: Renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in Periode I und II bei Versuchsperson 3
- Abb. 11: Plasma-Harnsäurekonzentration sowie renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in Periode I und II bei Versuchsperson 4
- Abb. 12: Plasma-Harnsäurekonzentration sowie renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in Periode I und II bei Versuchsperson 5

- Abb. 13: Plasma-Harnsäurekonzentration sowie renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in Periode I und II bei Versuchsperson 6
- Abb. 14: Plasma-Harnsäurekonzentration sowie renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in Periode I und II bei Versuchsperson 7
- Abb. 15: Plasma-Harnsäurekonzentration sowie renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in Periode I und II bei Versuchsperson 8
- Abb. 16: Plasma-Harnsäurekonzentration sowie renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in Periode I und II bei Versuchsperson 9
- Abb. 17: Plasma-Harnsäurekonzentration sowie renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in Periode III bei Versuchsperson 1 (Guanosin)
- Abb. 18: Plasma-Harnsäurekonzentration sowie renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in Periode III bei Versuchsperson 2 (AMP)
- Abb. 19: Renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in Periode III bei Versuchsperson 3 (Inosin)
- Abb. 20: Plasma-Harnsäurekonzentration sowie renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in Periode III bei Versuchsperson 4 (Adenin)
- Abb. 21: Plasma-Harnsäurekonzentration sowie renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in Periode III bei Versuchsperson 5 (IMP)
- Abb. 22: Plasma-Harnsäurekonzentration sowie renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in Periode III bei Versuchsperson 6 (Adenosin)

- Abb. 23: Plasma-Harnsäurekonzentration sowie renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in Periode III bei Versuchsperson 7 (GMP)
- Abb. 24: Plasma-Harnsäurekonzentration sowie renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in Periode III bei Versuchsperson 8 (Hypoxanthin)
- Abb. 25: Plasma-Harnsäurekonzentration sowie renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in Periode III bei Versuchsperson 10 (Guanin bzw. Guaninhydrochlorid)
- Abb. 26: Plasma-Harnsäurekonzentration bei den Versuchspersonen 2, 4, 6, die in Periode III Adenin oder Adeninverbindungen erhielten. Angegeben sind die Werte im steady state am Ende der verschiedenen Versuchsperioden
- Abb. 27: Plasma-Harnsäurekonzentration bei den Versuchspersonen 5, 8, die in Periode III IMP oder Hypoxanthin erhielten. Angegeben sind die Werte im steady state am Ende der verschiedenen Versuchsperioden
- Abb. 28: Plasma-Harnsäurekonzentration bei den Versuchspersonen 1, 7, 10, die in Periode III Guanin oder Guaninverbindungen erhielten. Angegeben sind die Werte im steady state am Ende der verschiedenen Versuchsperioden
- Abb. 29: Oxypurinanteil an der Gesamtpurinausscheidung bei den Versuchspersonen 2, 4, 6, die in Periode III Adenin oder Adeninverbindungen erhielten. Angegeben sind die Werte im steady state am Ende der verschiedenen Versuchsperioden

- Abb. 30: Renale Harnsäureausscheidung bei den Versuchspersonen 2, 4, 6, die in Periode III Adenin oder Adeninverbindungen erhielten. Angegeben sind die Werte im steady state am Ende der verschiedenen Versuchsperioden
- Abb. 31: Oxypurinanteil an der Gesamtpurinausscheidung bei den Versuchspersonen 3, 5, 8, die in Periode III IMP, Inosin oder Hypoxanthin erhielten. Angegeben sind die Werte im steady state am Ende der verschiedenen Versuchsperioden
- Abb. 32: Renale Harnsäureausscheidung bei den Versuchspersonen 3, 5, 8, die in Periode III IMP, Inosin oder Hypoxanthin erhielten. Angegeben sind die Werte im steady state am Ende der verschiedenen Versuchsperioden
- Abb. 33: Oxypurinanteil an der Gesamtpurinausscheidung bei den Versuchspersonen 1, 7, 10, die in Periode III Guanin oder Guaninverbindungen erhielten. Angegeben sind die Werte im steady state am Ende der verschiedenen Versuchsperioden
- Abb. 34: Renale Harnsäureausscheidung bei den Versuchspersonen 1, 7, 10, die in Periode III Guanin oder Guaninverbindungen erhielten. Angegeben sind die Werte im steady state am Ende der verschiedenen Versuchsperioden
- Abb. 35: Die Beeinflussung von exogener und endogener Uratquote in Periode I und II, gemessen an der Veränderung des Plasma-Harnsäurespiegels

Legende:

A : Ausgangswert vor Versuchsbeginn

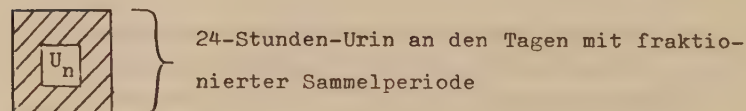
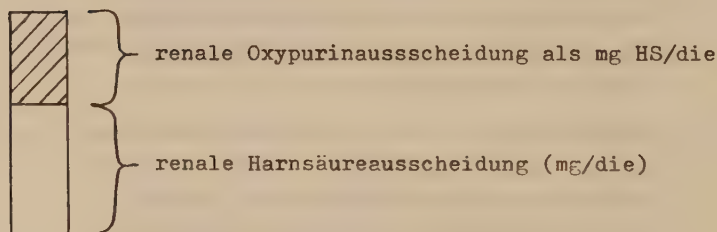
SD : Standardabweichung

U_n : 24-Stunden-Urin von Tag n

P I : steady state aus Periode I (purinfreie Ernährung
ohne Zusätze)

P II: steady state aus Periode II (purinfreie Ernährung
und Allopurinol)

O.ter Versuchstag morgens: Tag vor Versuchsbeginn (Normal-
kost)



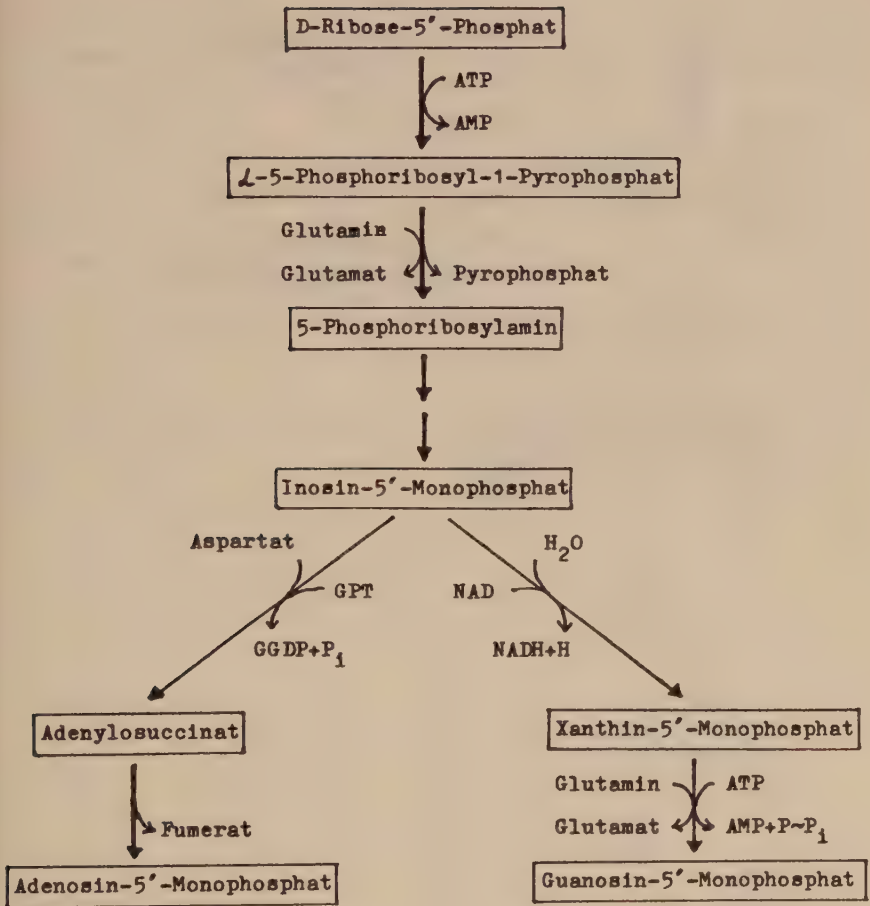


Abb.1: "Purinsynthese" modifiziert nach Löffler 1979

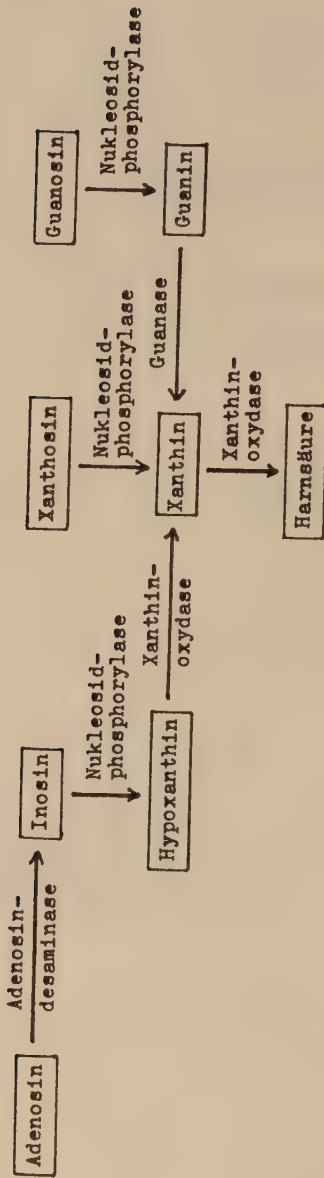


Abb.2: "Der Purinabbau" nach Löffler 1979

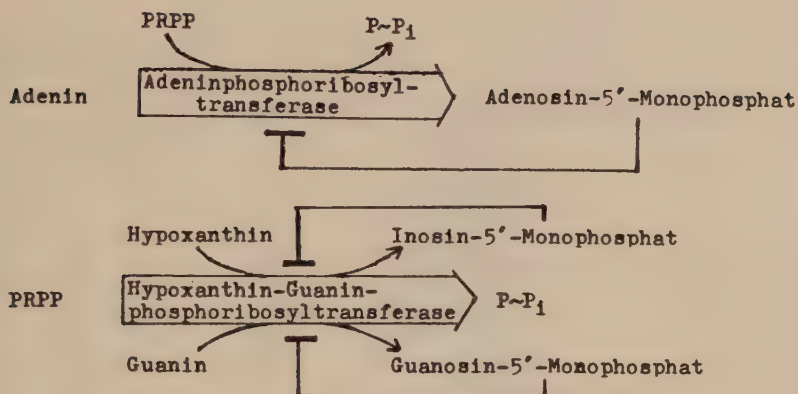


Abb. 3: "Die Beeinflussung der Purin-Basen" nach Löffler 1979

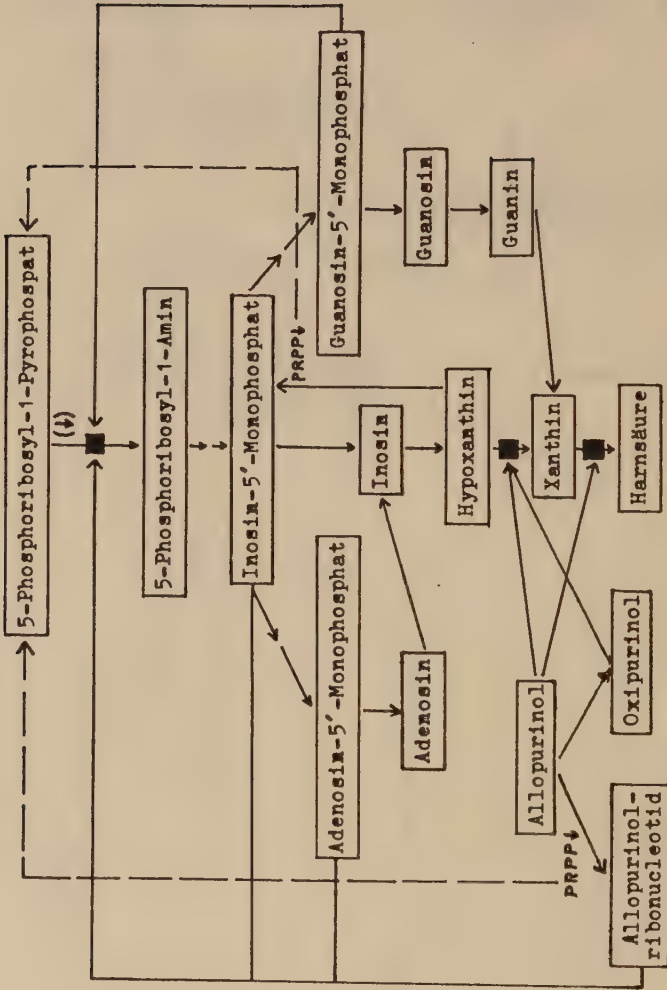
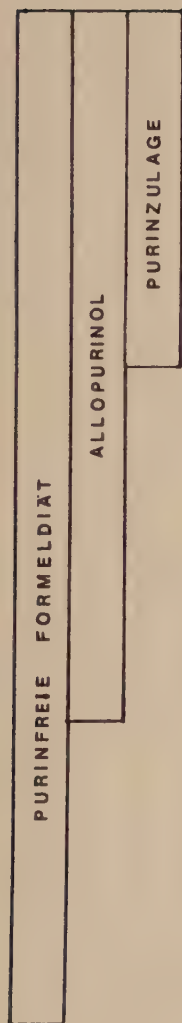


Abb. 4: Die Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch Allopurinol

■ : Enzyminhibition

PRPP₄ : Bei dieser Reaktion wird 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat verbraucht

(↓) : Durch PRPP-Abnahme verminderter Reaktionsablauf



Nüchtern-
Blutent-
nahme

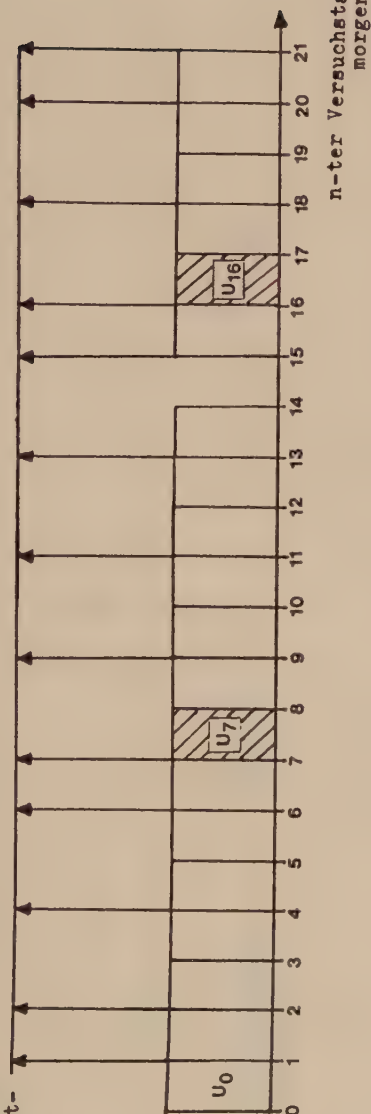


Abb. 5

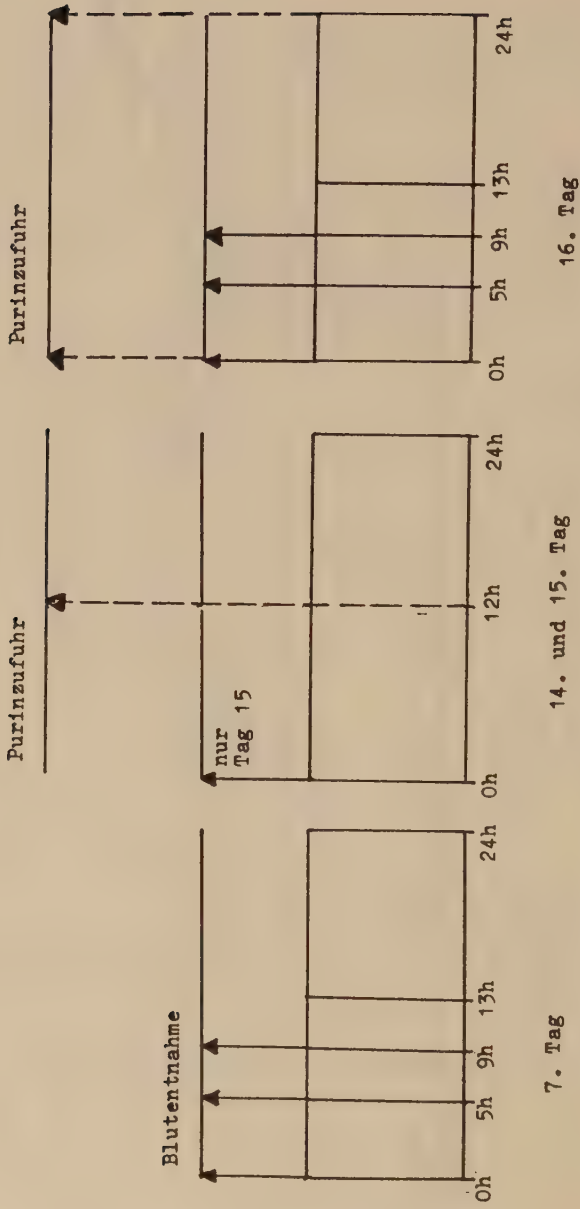


Abb. 6

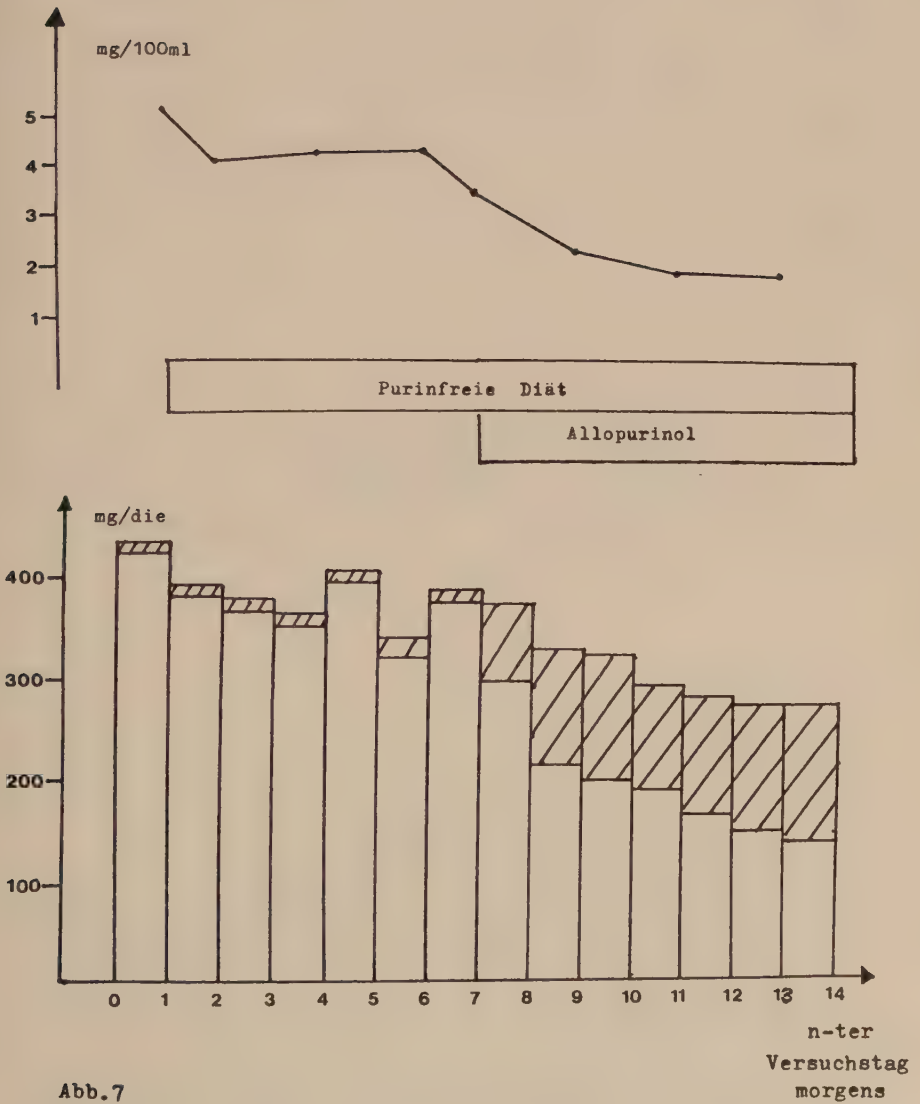


Abb. 7

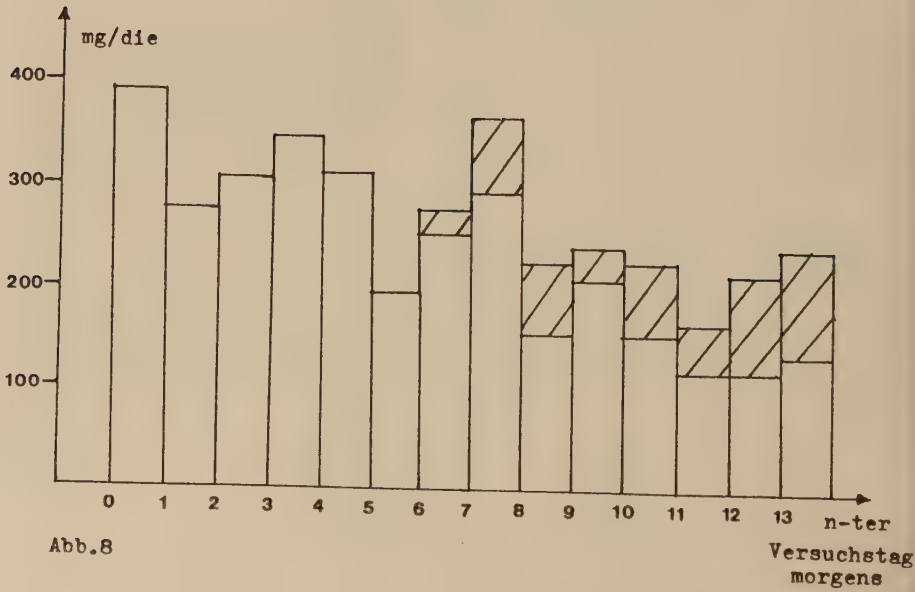
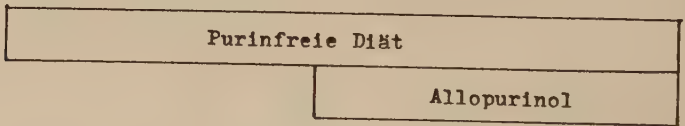


Abb.8

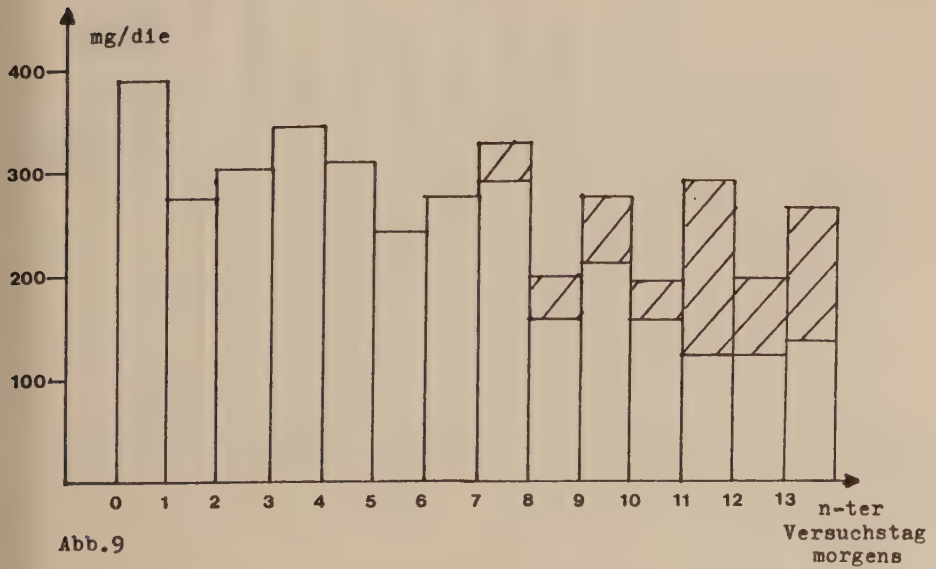
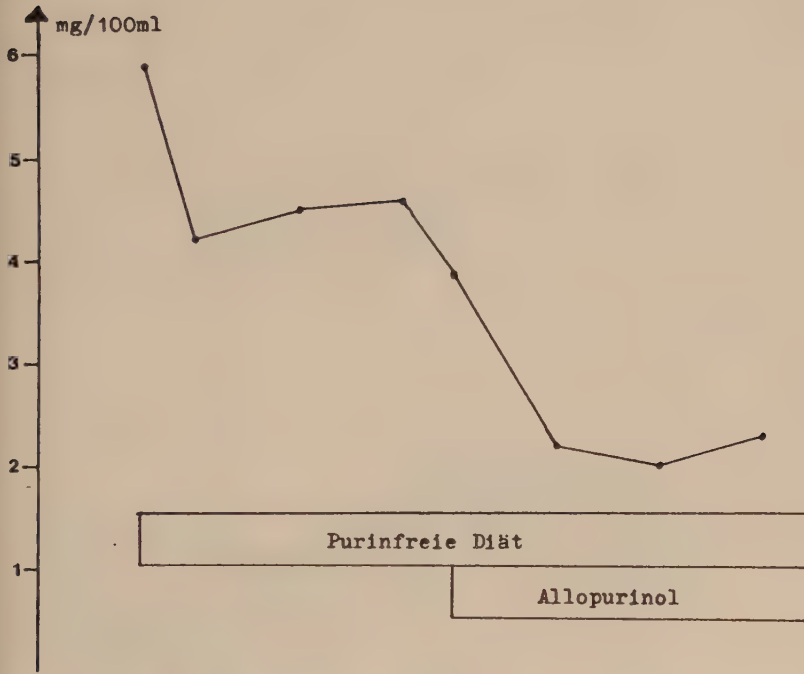


Abb.9

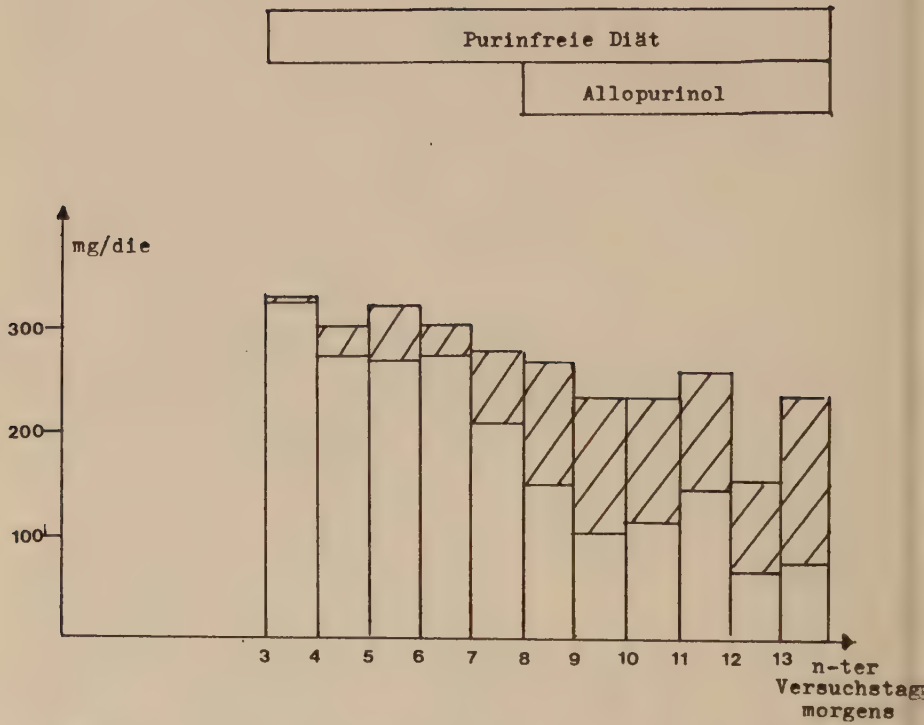


Abb. 10

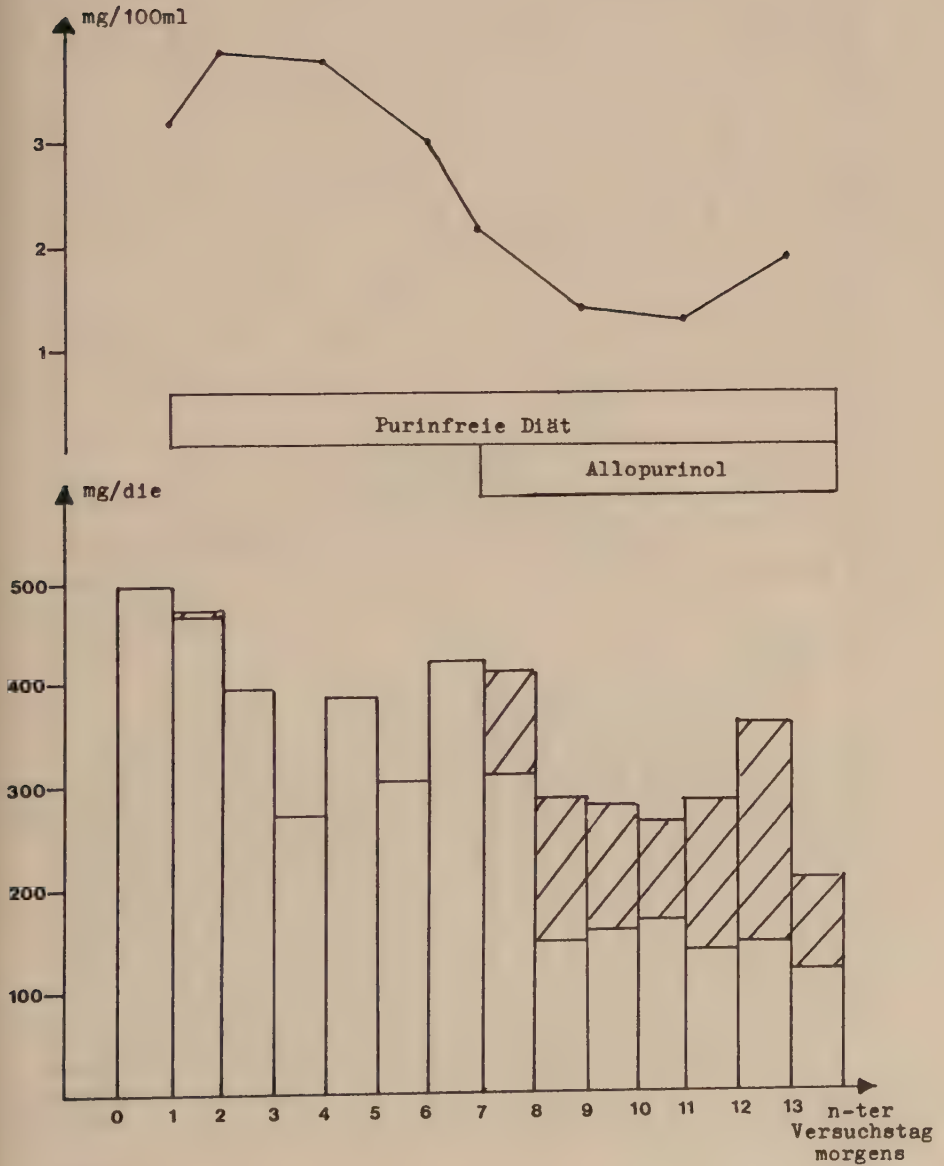
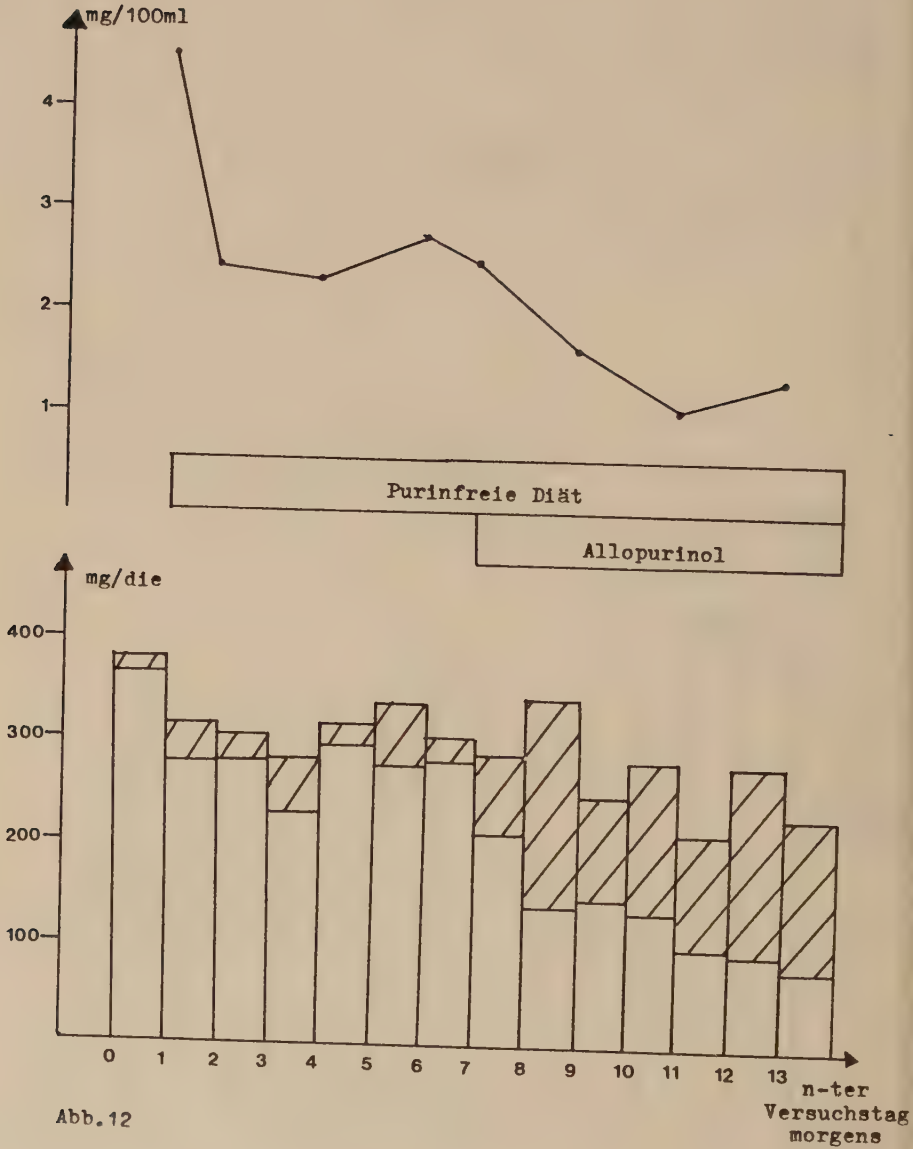
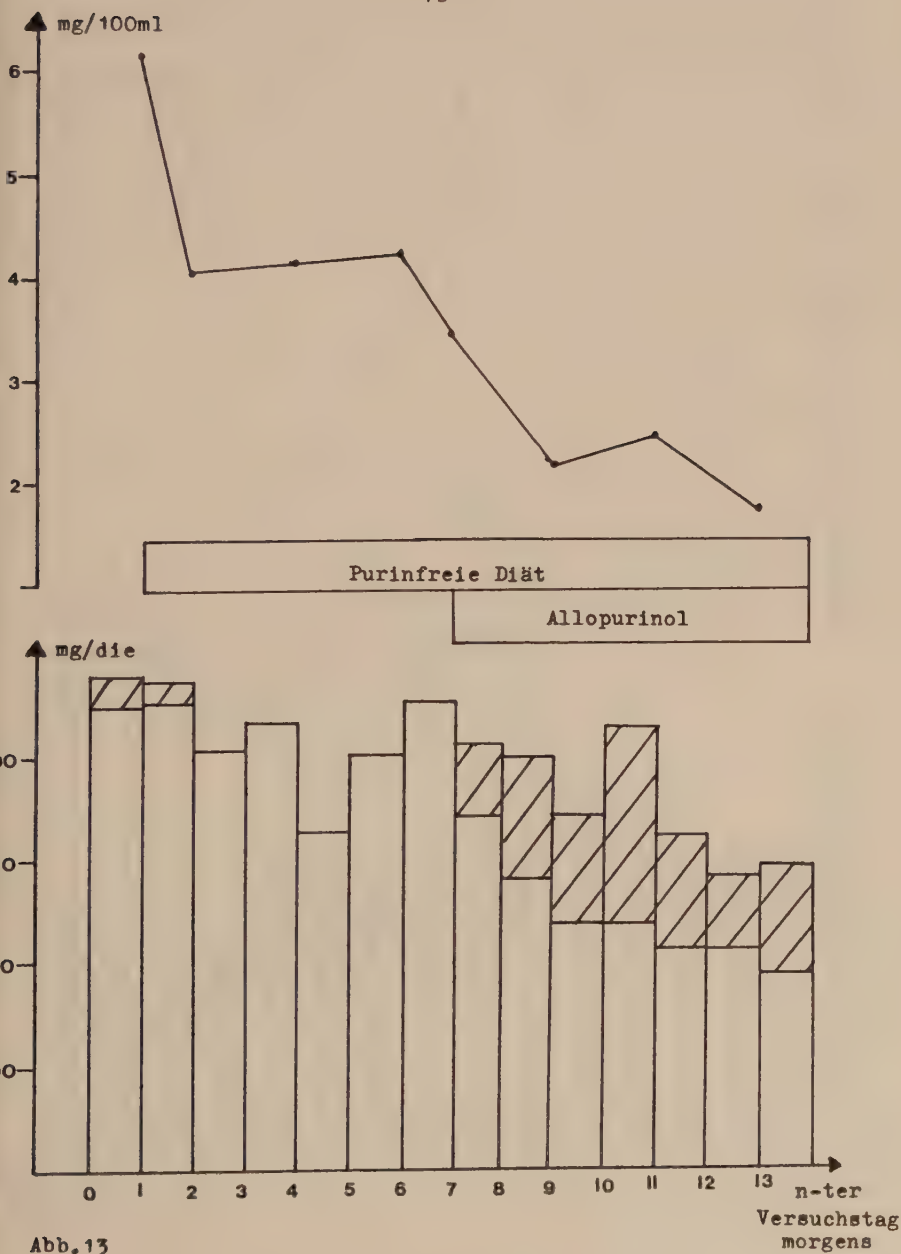


Abb. 11





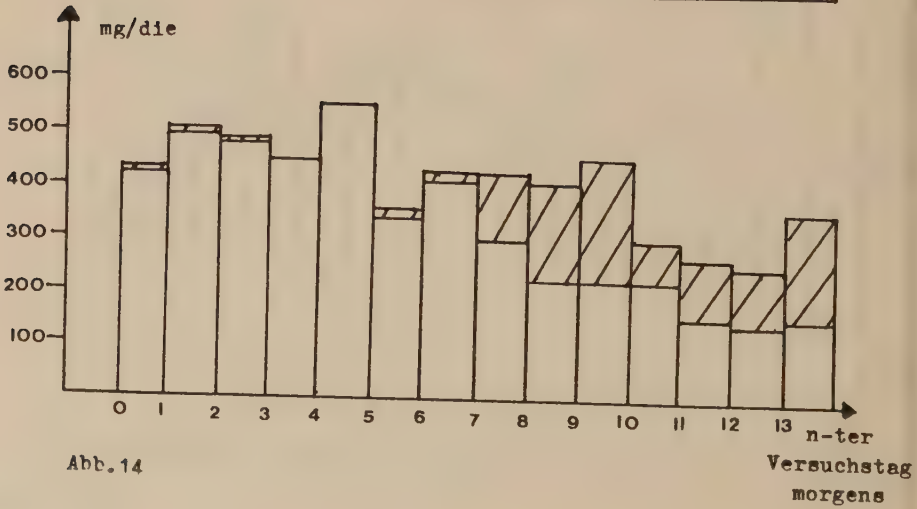
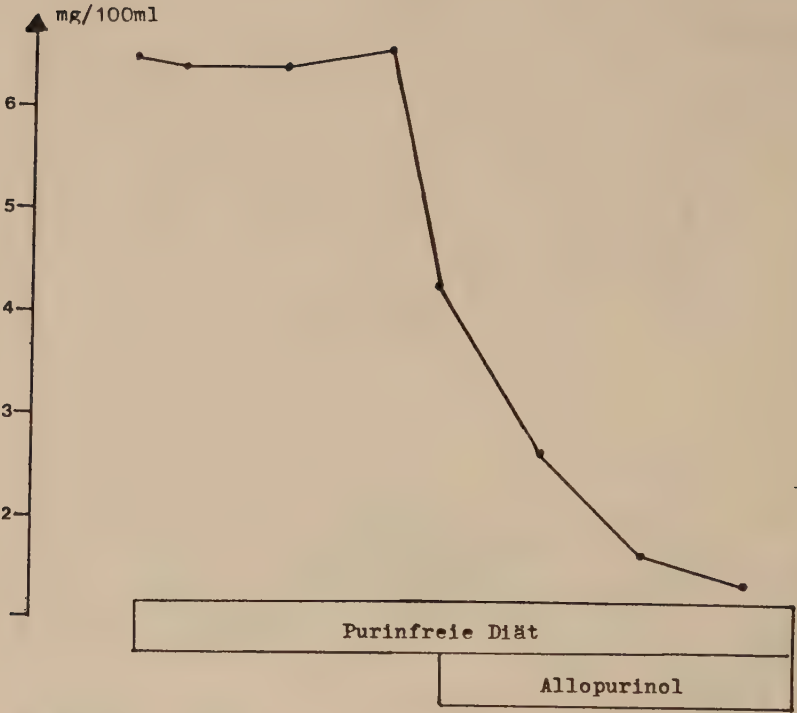


Abb. 14

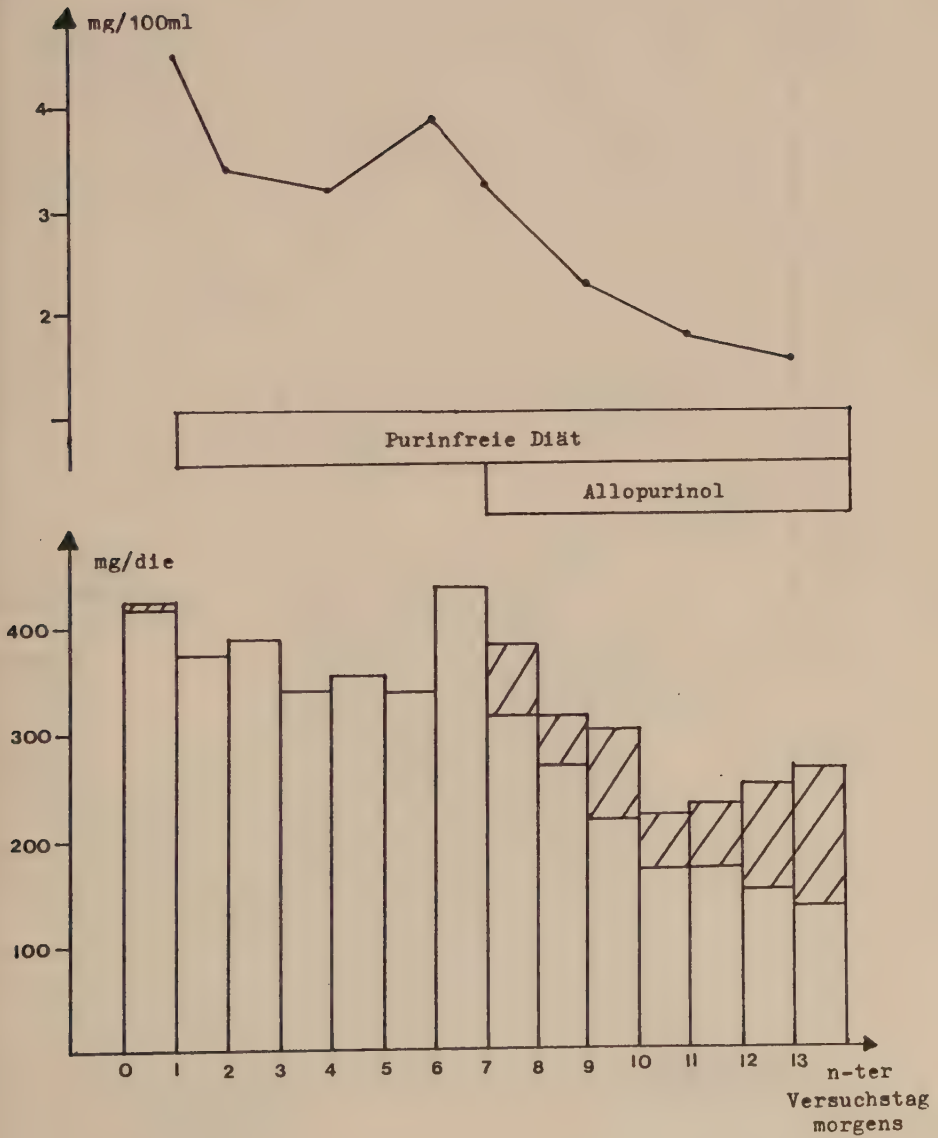


Abb. 15

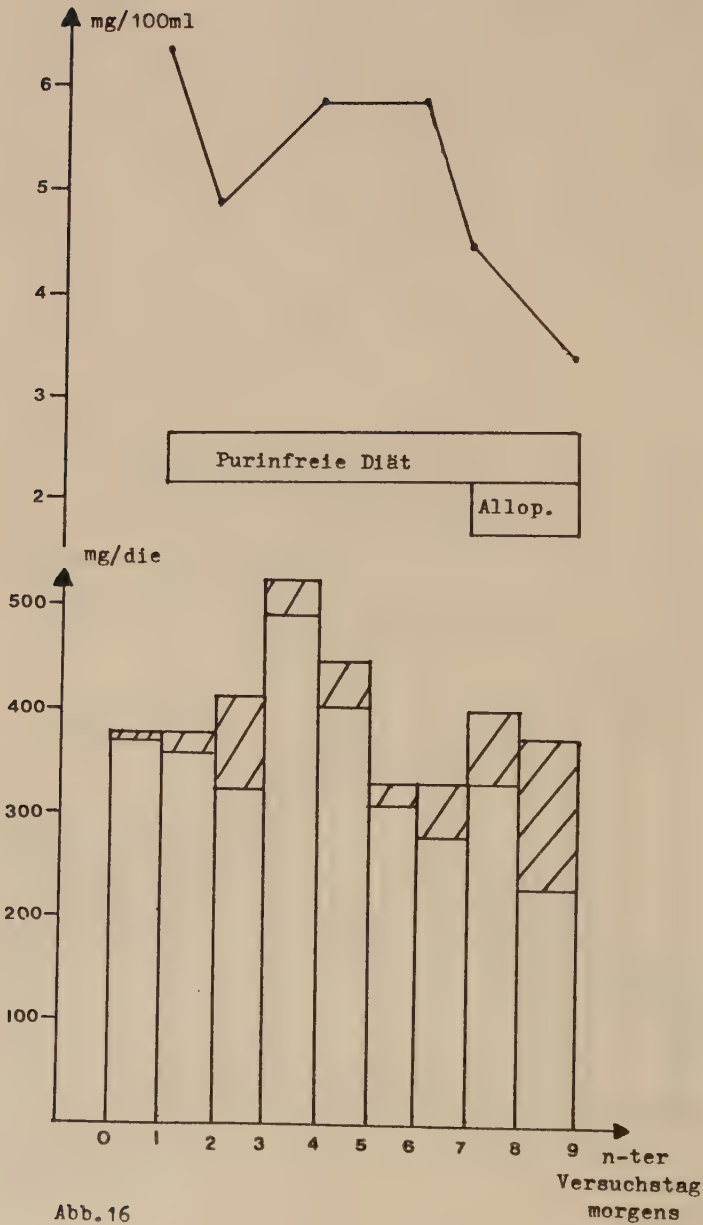


Abb. 16

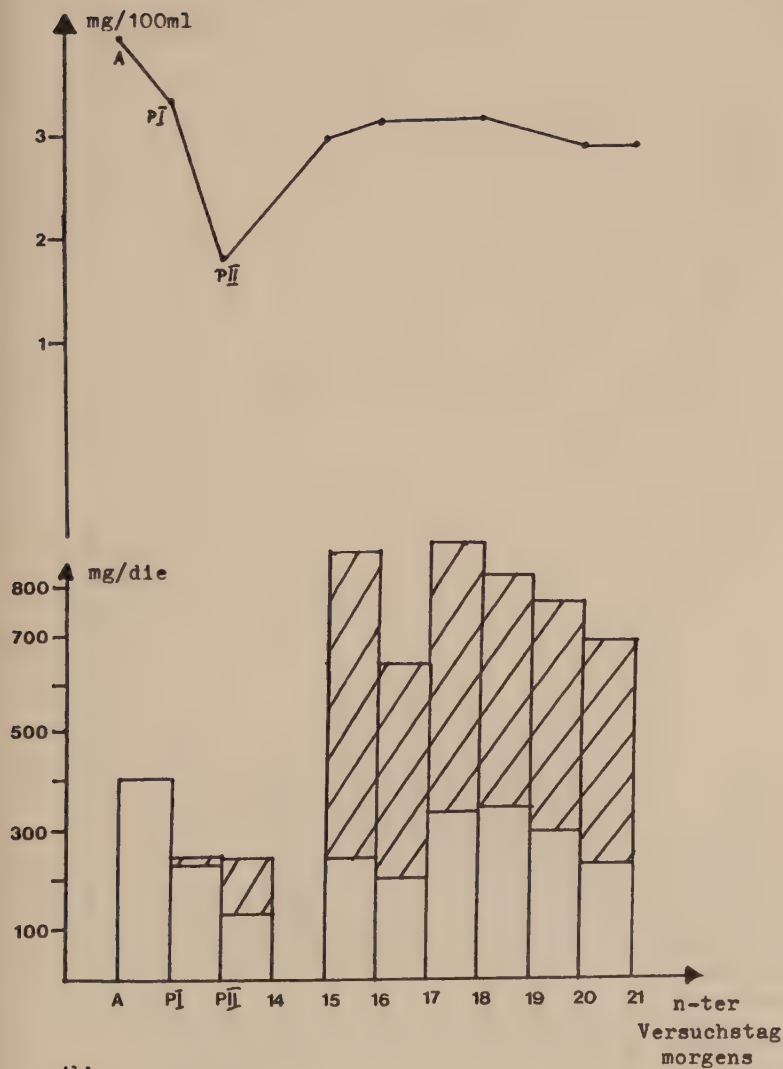


Abb. 17

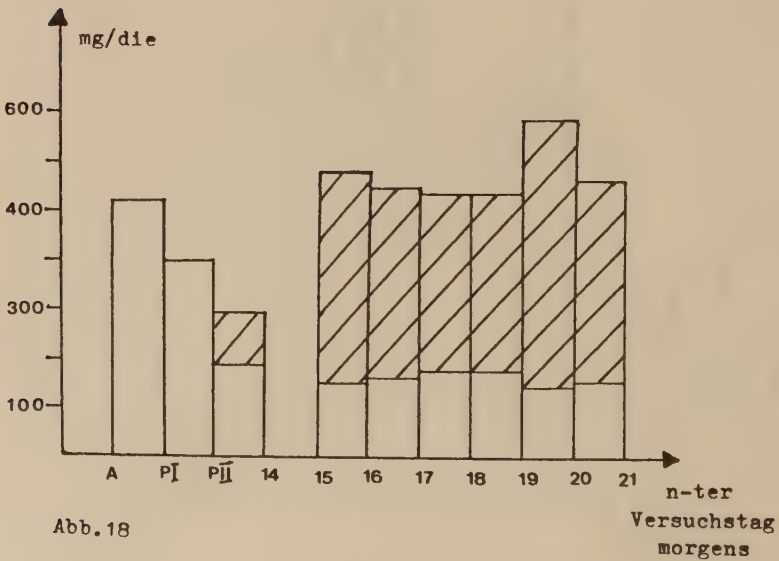
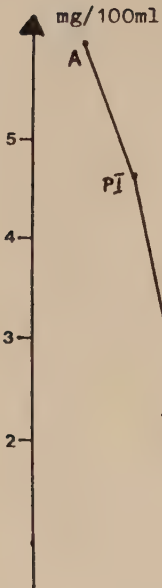


Abb. 18

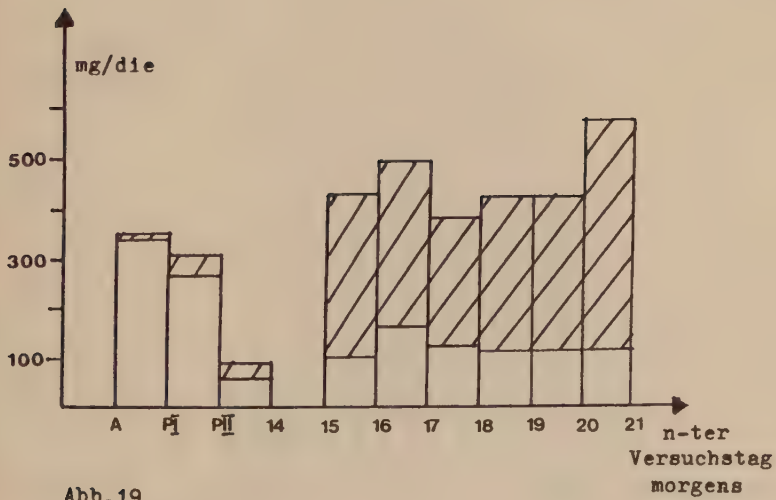


Abb. 19

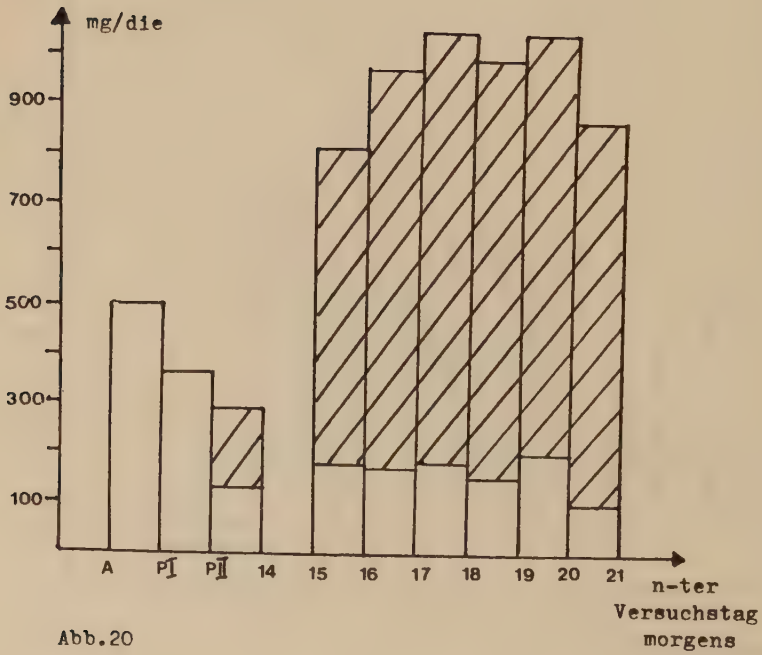
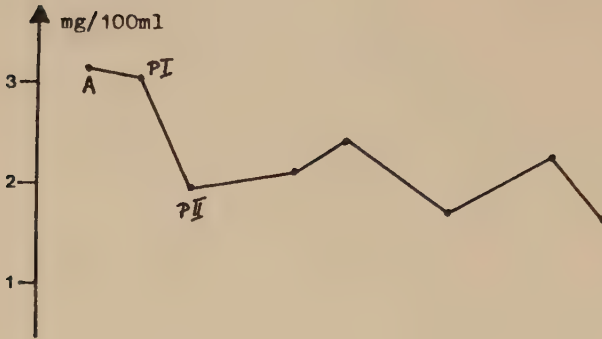


Abb.20

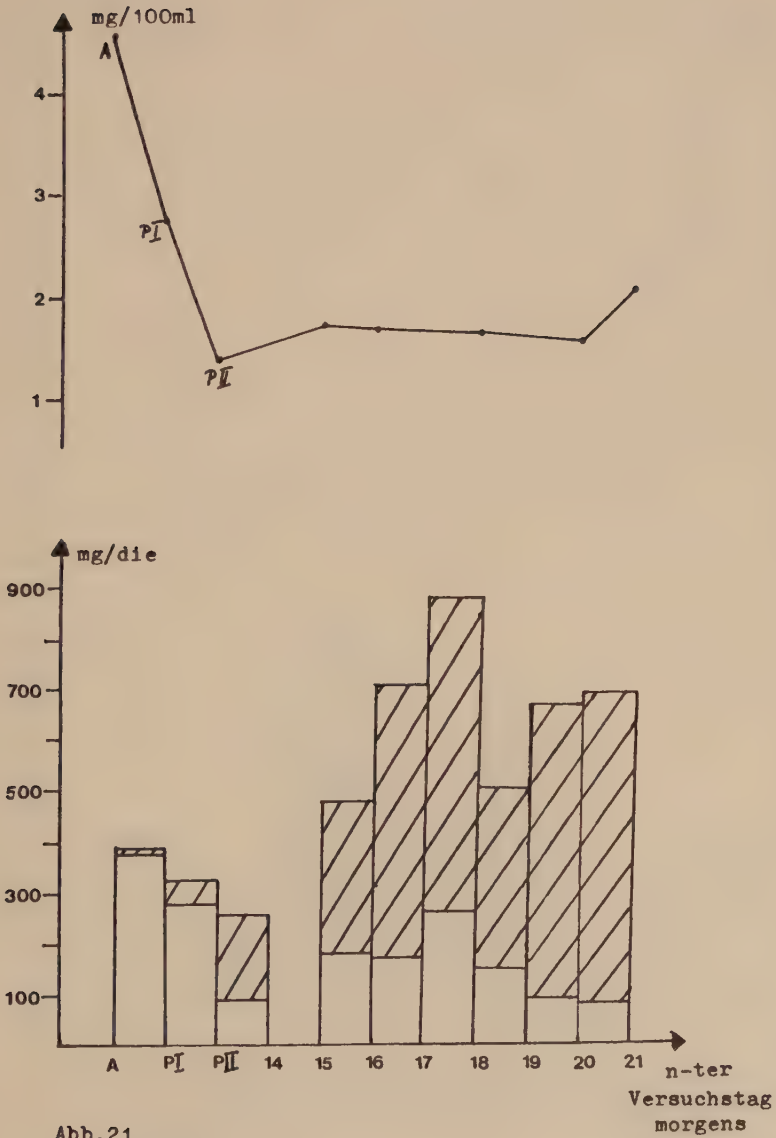


Abb.21

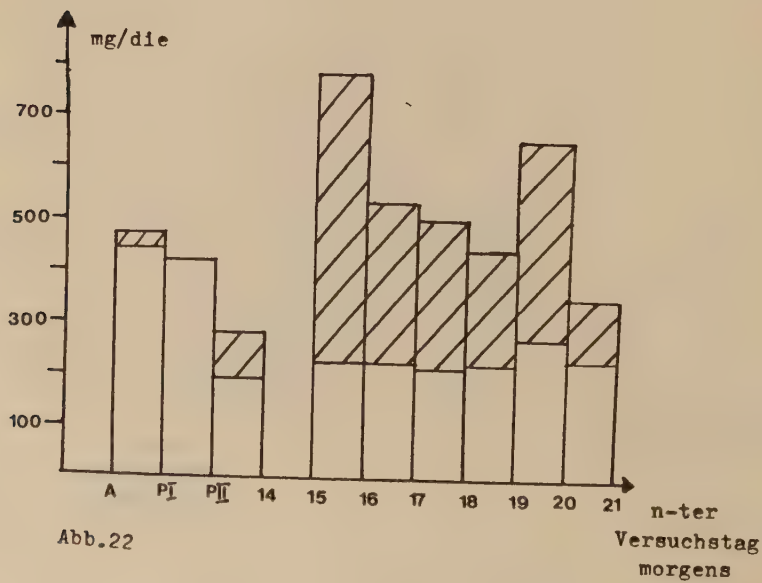
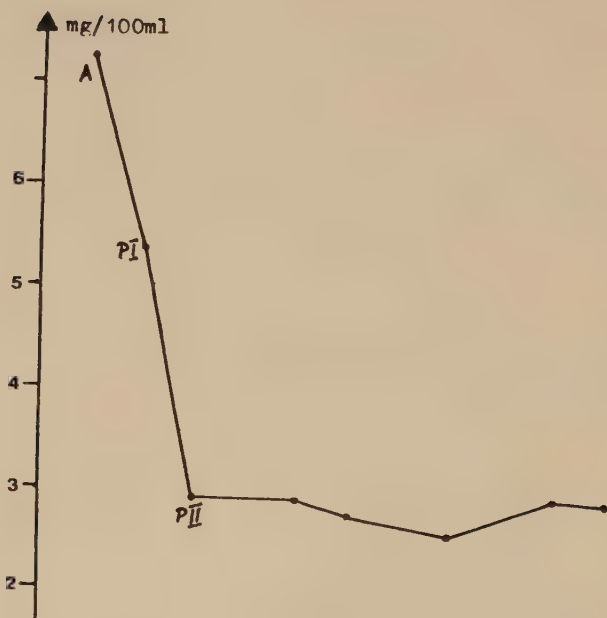


Abb.22

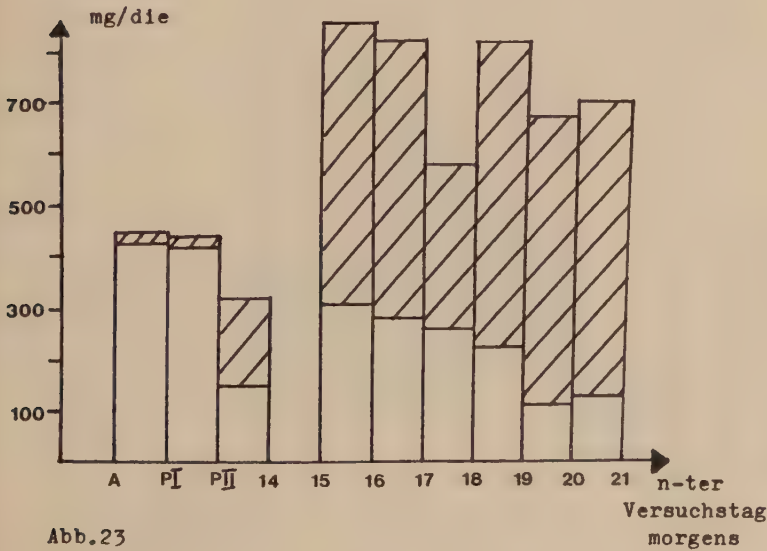
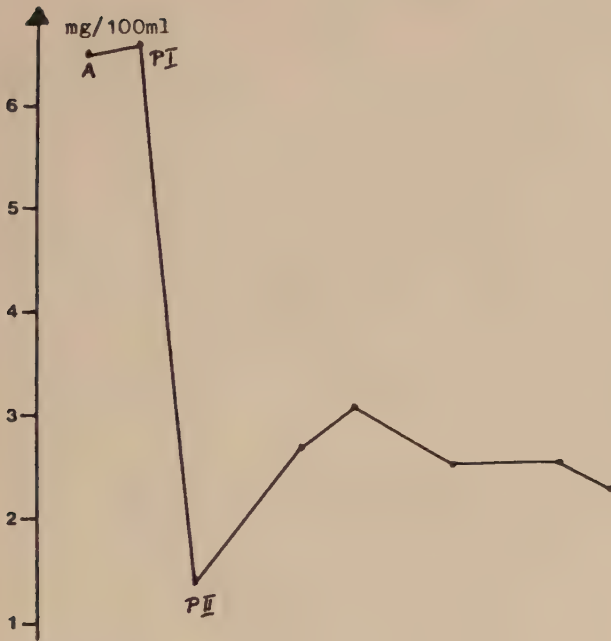


Abb.23

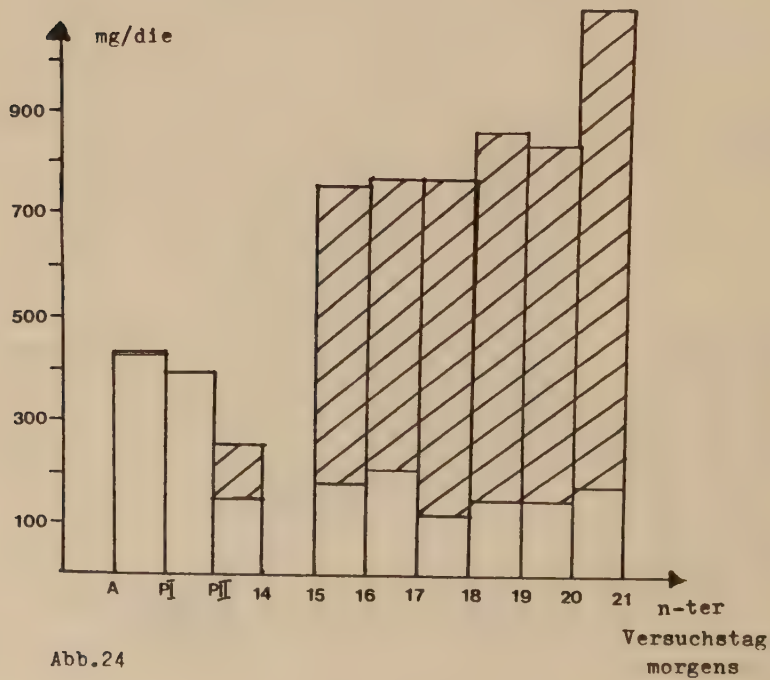
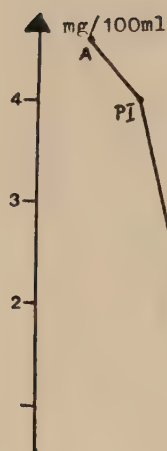
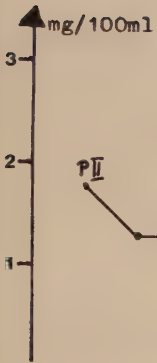


Abb.24



Guanin	Guaninhydrochlorid
--------	--------------------

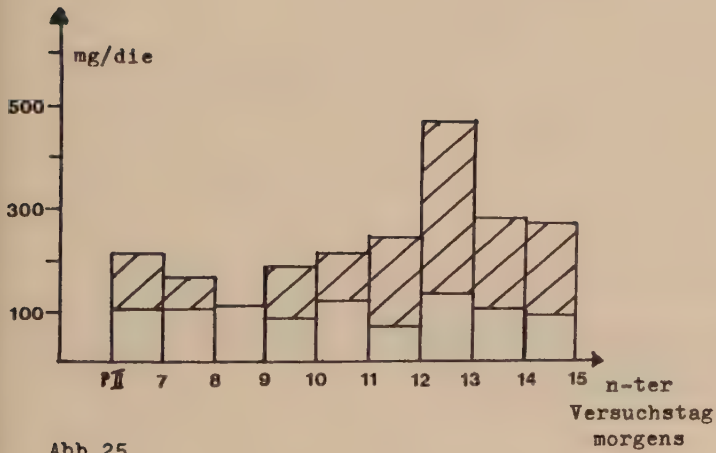


Abb.25

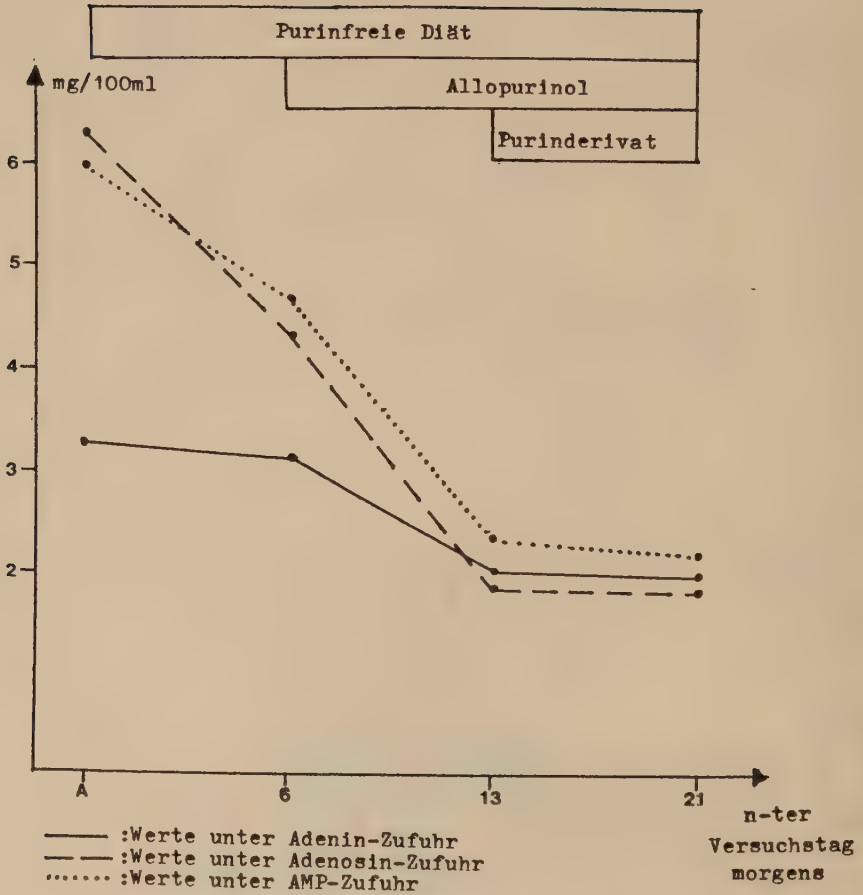


Abb.26

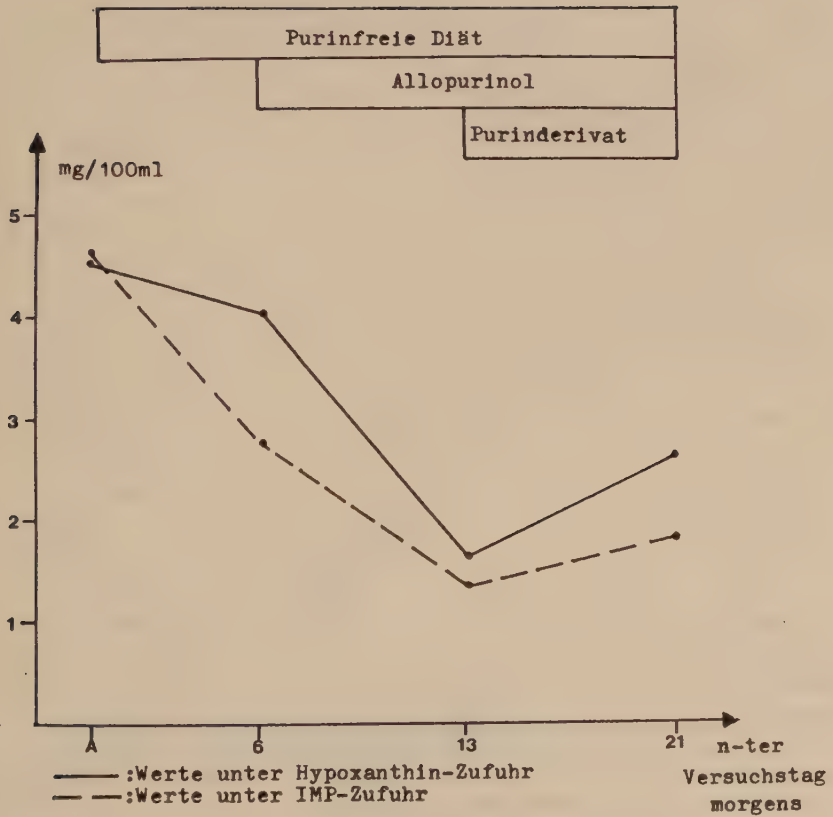


Abb.27

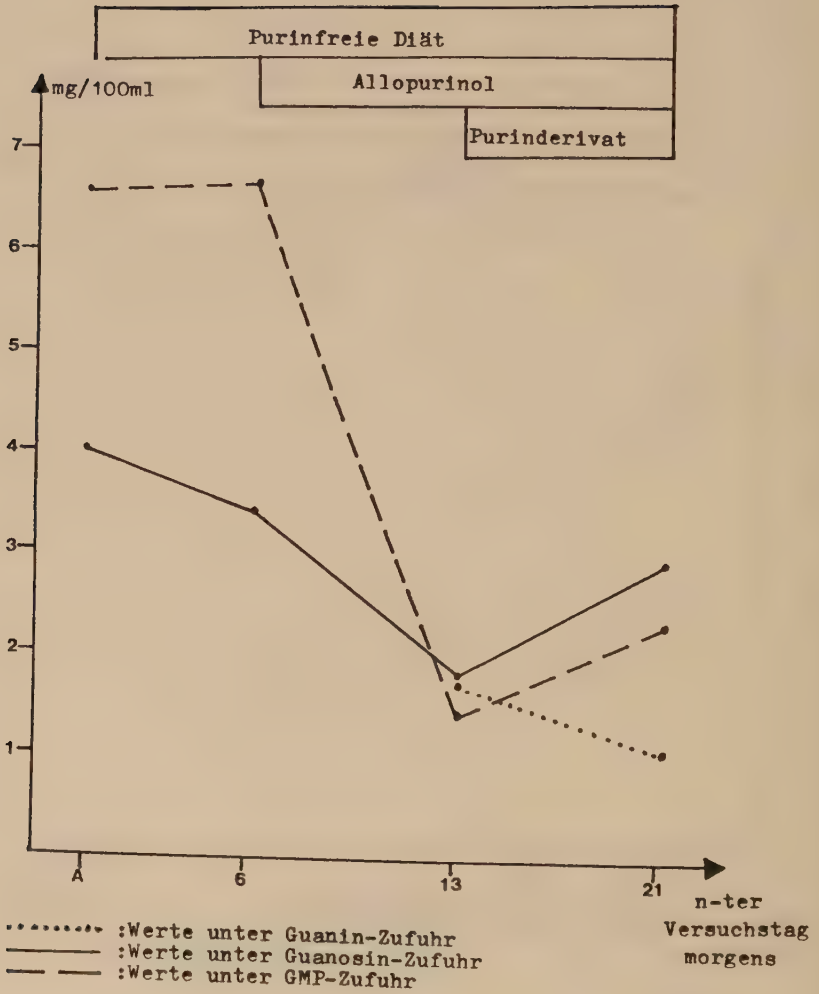


Abb.28

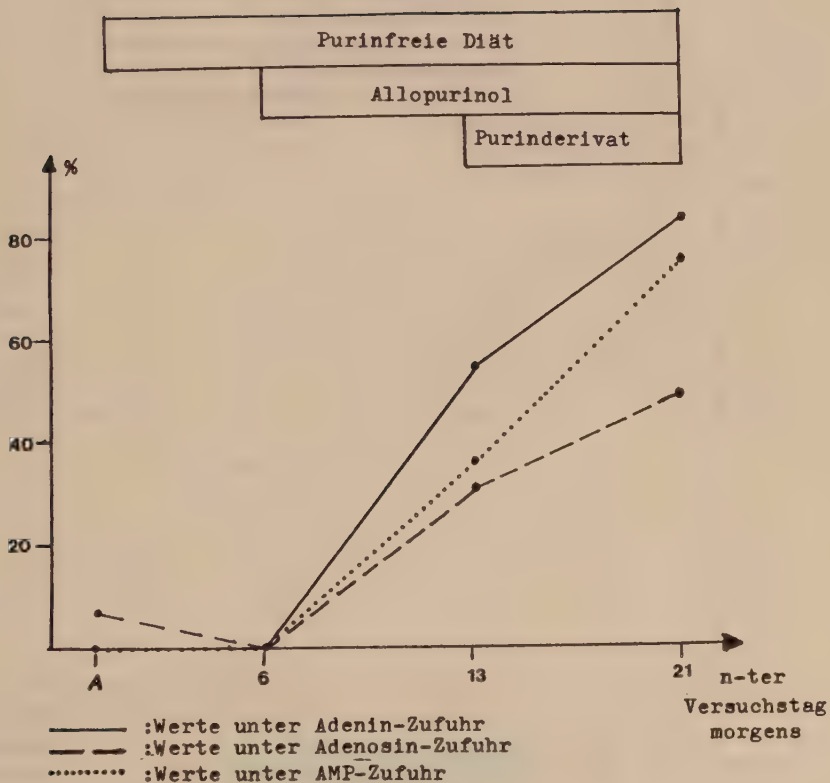


Abb. 29

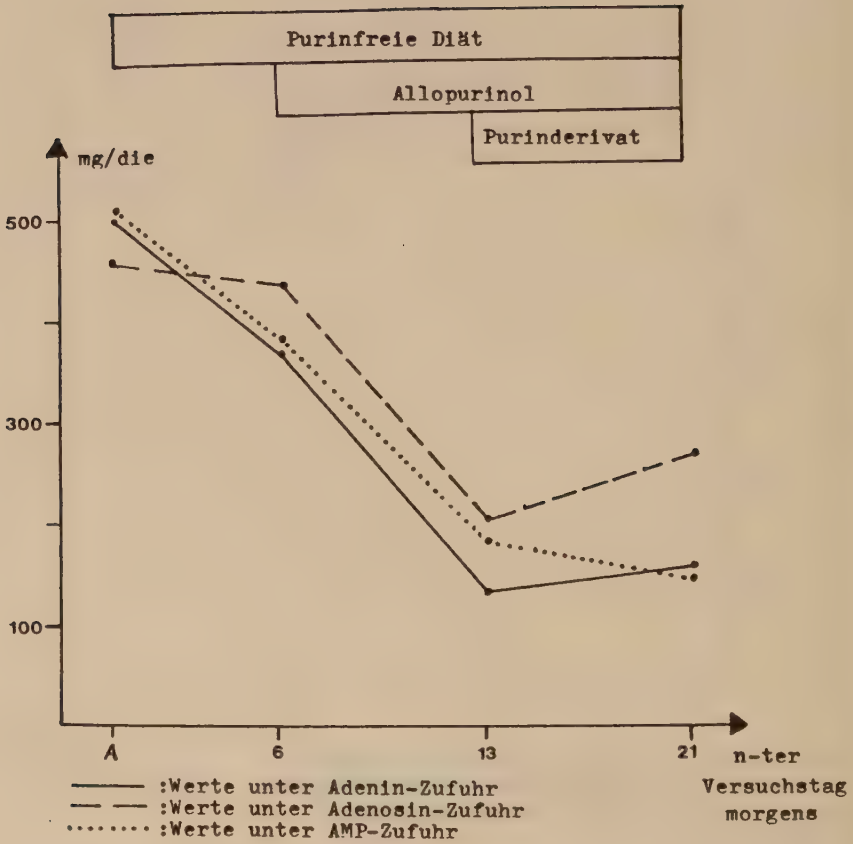


Abb. 30

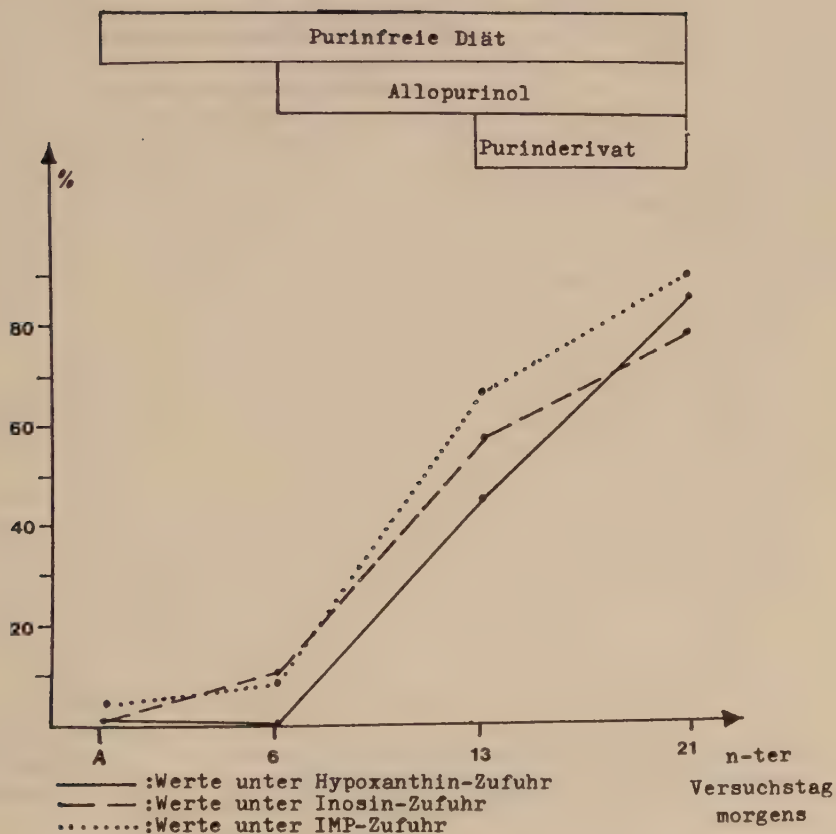


Abb. 31

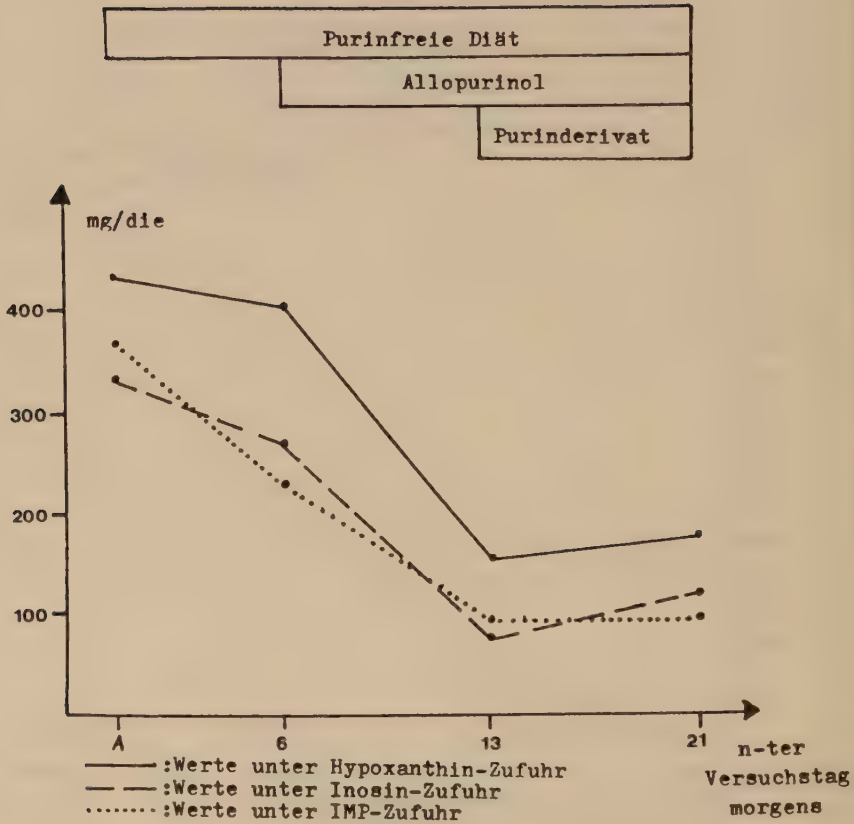


Abb.32

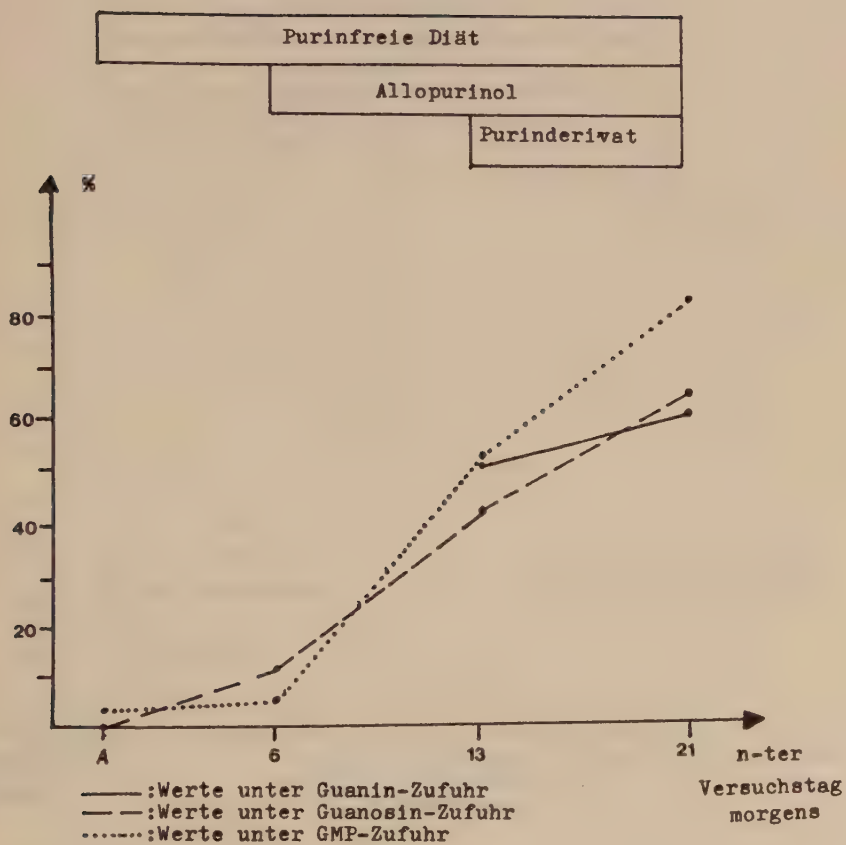


Abb. 33

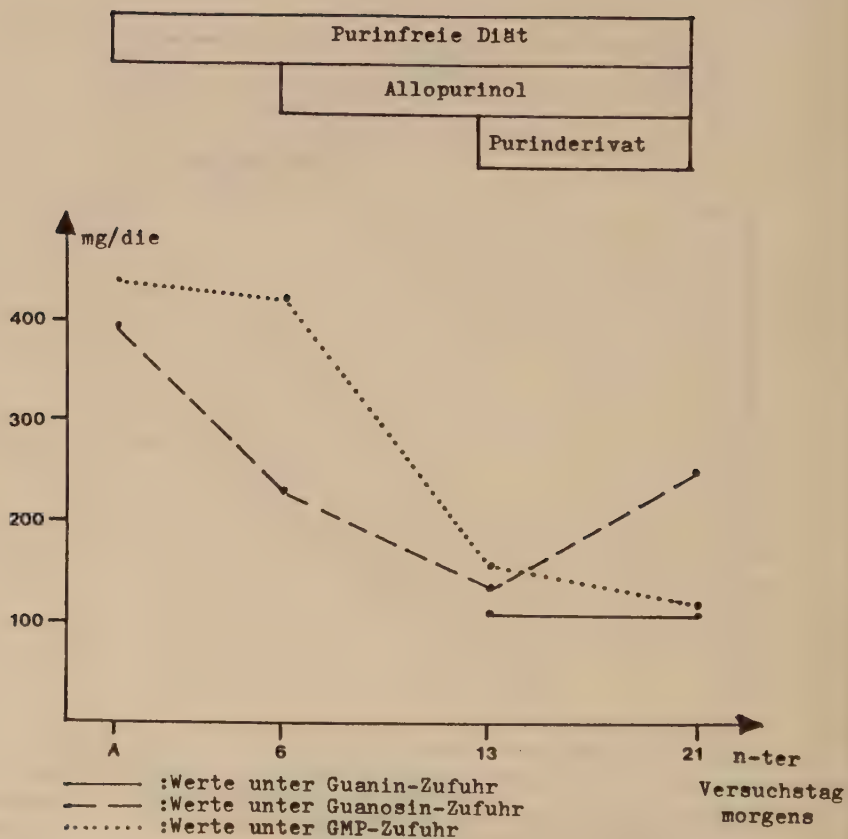
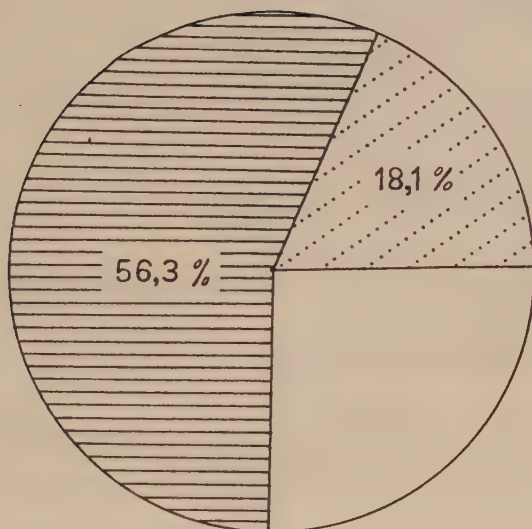


Abb. 34



-  : exogene Uratquote (d.h. durch Formeldiät bedingte Konzentrationsabnahme)
-  } : endogene Uratquote
-  } : endogene Uratquote
-  : Anteil der durch Allopurinol-Medikation reduzierte endogene Uratquote

Abb. 35

F. Literaturverzeichnis

1. Caskey, C.T.; Ashton, D.M.; Wynngaarden, J.B.:
Enzymology of feedback-inhibition of glutamine-
phosphoribosylpyrophosphate amidotransferase by purin-
ribonucleotides
J.Biol.Chem. 239: 2570 (1964)
2. Christofori, F.C.; Duncan, G.G.:
Uric acid excretion in obese subjects during periods of
total fasting
Metabolism 13: 303 (1964)
3. Du Bois, D.; Du Bois, E.F.:
Nomogramm zur Bestimmung der Körperoberfläche
Arch.intern.Med. 17: 863 (1916)
4. Elion, G.B.:
Allopurinol and other inhibitors of urate synthesis
in: Kelley, W.N.; Weiner, I.M. (Hrsg.):
Uric acid, Handbook of Experimental Pharmacology
Bd. 1, S. 485-514
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1978)
5. Emmerson, B.T.:
Discussion, Symposium on allopurinol: Session 1-bio-
chemistry and metabolism
Ann.Rheum.Dis. 25: 621 (1966)
6. Jenner, H.:
Wirkungsgerechte Anwendung von Allopurinol in der
Langzeitbehandlung
Fortschr.Med. 98: 373-376 (1980)
7. Folin, O.; Berglund, C.; Derick, C.:
The uric acid problem
J.Biol.Chem. 60: 36 (1924)

8. Fox, I.H.; Wyngaarden, J.B.; Kelley, W.N.:
Depletion of erythrocyte phosphoribosylpyrophosphate
in man, a newly observed effect of allopurinol
New Engl.J.Med. 283: 1177 (1970)
9. Garrod, A.B.:
Observations on certain pathological conditions of the
blood and urine in gout, rheumatism and Bright's disease
Trans.Med.Chir.Soc. 31: 83 (1848)
10. Garrod, A.B.:
The nature and treatment of gout and rheumatic gout
2.Auflage, Walton u.Maberly Verlag, London (1853)
11. Greiling, H.:
Zur klinischen Biochemie der Gicht
Therapiewoche 2: 77 (1972)
12. Griebisch, A.; Korfmacher, I.:
Diät bei Hyperuricaemie
Münch.med.Wschr. 117: 1376 (1975)
13. Gröbner, W.; Zöllner, N.:
Zur Beeinflussung des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels
durch Allopurinol
Klin.Wochenschrift 53: 255 (1975 a)
14. Gröbner, W.; Zöllner, N.:
Moderne Aspekte der Pathophysiologie der familiären
Hyperuricaemie
Med.technik 95 : (1975 b)
15. Gröbner, W.; Zöllner, N.:
Der Einfluß von Nahrungspurinen und -pyrimidinen
auf die Pyrimidinsynthese des Menschen
Klin.Wochenschrift 61: 1191 (1983)

16. Herrick, W.W.; Tyson, L.:
Gout, the forgotten disease
Amer.J.med.Sci. 192: 483 (1936)
17. Holmes, E.W.; Mc Donald, J.A. et al.:
Human glutamine phosphoribosylpyrophosphate amido-
transferase: kinetic and regulatory properties
J.Biol.Chem. 248: 144 (1973)
18. Kelley, W.N.; Gröbner, W.:
Current concepts in the pathogenesis of hyperuricemia
Metabolism 22: 939 (1973)
19. Klinenberg, J.R.; Goldfinger, S. et al.:
An enzymatic spectrophotometric method for the deter-
mination of xanthine and hypoxanthine
Clin.Chem. 13: 834 (1967)
20. Lang, F.; Greger, R. et al.:
Renal handling of urate in healthy man in hyperuricemia
and renal insufficiency: circadian fluctuation, effect of
water diuresis and of uricosuric agents
Eur.J.Clin.Invest. 10: 285 (1980)
21. Löffler, G.; Petrides, P.E. et al.:
Physiologische Chemie
2. Auflage, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1979)
22. Löffler, W.; Gröbner, W.; Wolfram, G.; Zöllner, N.:
Die endogene Harnsäuresynthese des Menschen
Verh.d.dtsch.Gesellschaft für innere Medizin
Band 89: 678 (1983)

23. Löffler, W.; Reiter, S.; Gröbner, W.; Zöllner, N.:
The uric lowering effects of allopurinol in the
presence and absence of dietary purines
Adv. in exp. med. viol. : 1986 in Druck
24. Marcolongo, R.; Marinello, E. et al.:
The role of Xanthine oxidase in hyperuricemic states
Arthritis Rheumat. 17: 430 (1974)
25. Mc.Collister, R.J.; Gilbert, W.R. et al.:
Pseudofeedback inhibition of purine synthesis by 6-
mercaptapurine ribonucleotide and other purine-
analogues
J. Biol. Chem. 239: 1560 (1964)
26. Mertz, D.P.:
Gicht
2. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart (1973)
27. Mikkelsen, W.M. et al.:
The distribution of serum acid values in a population
unselected as to gout or hyperuricemia. Tecumseh, Michi-
gan, 1959-1960
Amer. J. Med. 39: 242 (1965)
28. Ohlenschläger, G.; Ulbrich, H.:
Ambulante und klinische Erfahrungen mit einem neuen
Harnsäurebelastungstest
Therapie Woche 26: 1254 (1976)
29. Pirckheimer, W.:
Vertheidigung oder Lob des Podagra
Übertragen von Mayer, M.M. Abdruck in:
Fränkischer Kurier, Nürnberg 1901, Nr. 218, 221, 232, 234, 238

30. Praetorius, E.; Poulsen, H.:
Enzymatic determination for uric acid with detailed
directions
Scand.I.Lab.Invest. 5: 273 (1963)
31. Rodnan, G.P.; Benedek, T.G.:
Ancient therapeutic arts in the gout
Arthr.rheum.Dis. 6: 317 (1963)
32. Rundless, R.W.; Wynngaarden, J.B. et al.:
Effects of a xanthine oxidase inhibitor on the thio-
purine metabolism, hyperuricemia and gout
Trans.Ass.Amer.Physicians 76: 126 (1963)
33. Rundless, R.W.:
Metabolic effects of allopurinol and alloxanthine
Ann.rheum.Dis. 25: 317 (1966)
34. Sorensen, L.B.:
Mechanism of excessive purine biosynthesis in hypo-
xanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency
J.clin.Invest. 49: 875 (1970)
35. Sperling, O. et al.:
An additional case with demonstration of xanthine
oxidase deficiency
Amer.J.clin.Path. 55: 351 (1971)
36. Wollaston, W.H.:
On gouty and urinary concretions
Phil.Trans.B. 87: 386 (1797)

37. Zöllner, N.:
Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der
Stoffwechselkrankheiten
2. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart (1957)
38. Zöllner, N.:
Moderne Gichtprobleme. Ätiologie, Pathogenese, Klinik
Ergebn. d. inneren Medizin 14: 231 (1960)
39. Zöllner, N.:
Eine einfache Modifikation der enzymatischen Harn-
säurebestimmung
Z. Klin. Chem. 6: 178 (1963)
40. Zöllner, N.:
Die Behandlung der Gicht unter Uratnephrolithiasis
mit Allopurinol
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 72: 782 (1967)
41. Zöllner, N.:
Über die Senkung des Harnsäurespiegels im Plasma
durch Benzbromaronum
Klin. Wschr. 46: 1318 (1968)
42. Zöllner, N.; Dofel, W.; Gröbner, W.:
Die Wirkung von Benzbromaronum auf die renale Harn-
säureausscheidung Gesunder
Klin. Wschr. 48: 426 (1970)
43. Zöllner, N.; Griebisch, A.; Fink, J. K.:
Über die Wirkung von Benzbromaronum auf den Serum-
harnsäurespiegel und die Harnsäureausscheidung des
Gichtkranken
Dtsch. Med. Wschr. 95: 2405 (1970)

44. Zöllner, N.; Gröbner, W.:

Der unterschiedliche Einfluß von Allopurinol auf die
endogene und exogene Uratquote

Europ.J.clin.Pharmacol. 3: 56 (1970)

Es ist mir eine selbstverständliche Pflicht, Herrn Professor Dr. med. N. Zöllner für die Möglichkeit, meine Arbeit an seiner Klinik durchführen zu dürfen, zu danken.

Meinen herzlichen Dank schulde ich Herrn Professor Dr. med. W. Gröbner für die Überlassung des Themas, vor allem aber für die trotz räumlicher Entfernung und zeitlicher Beanspruchung geduldige, verständnisvolle und faire Unterstützung.

Herrn Dr. med. W. Löffler danke ich für die Bereitschaft, - besonders auch während des praktischen Teils - mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Lebenslauf

Am 24. April 1960 wurde ich als erstes Kind des in Essen als freiberuflicher Internist niedergelassenen Dr. med. Hans Georg Detlef Köhn und seiner Frau Hannelore, geborene Hohmeyer, geboren.

Als Geschwister gesellten sich im September 1961 mein Bruder Frank-Michael und im November 1964 mein Bruder Cay-Dietrich hinzu.

Nach vier Jahren in der Grundschule besuchte ich ab 1969/70 das alt-humanistische Carl-Humann-Gymnasium, an dem ich 1978 mein Abitur ablegte. Da ich von der Bundeswehr mit der Auflage, meinen Grundwehrdienst später abzuleisten, zurückgestellt wurde, konnte ich zum Wintersemester 1978/79 an meiner Wunsch-Universität LMU-München das Studium der Human-Medizin aufnehmen. Der problemlose Studienverlauf gestattete mir neben der Beschäftigung mit anderweitigen Interessen auch das Engagement in meinem Corps, der Familientradition folgend. Im Oktober 1984 bestand ich das III. Staats-Examen und leistete als Stabsarzt bei einem Marinefliegergeschwader meinen Grundwehrdienst.

Seit 1. Januar 1986 habe ich mit meiner Facharztausbildung zum Internisten begonnen.

